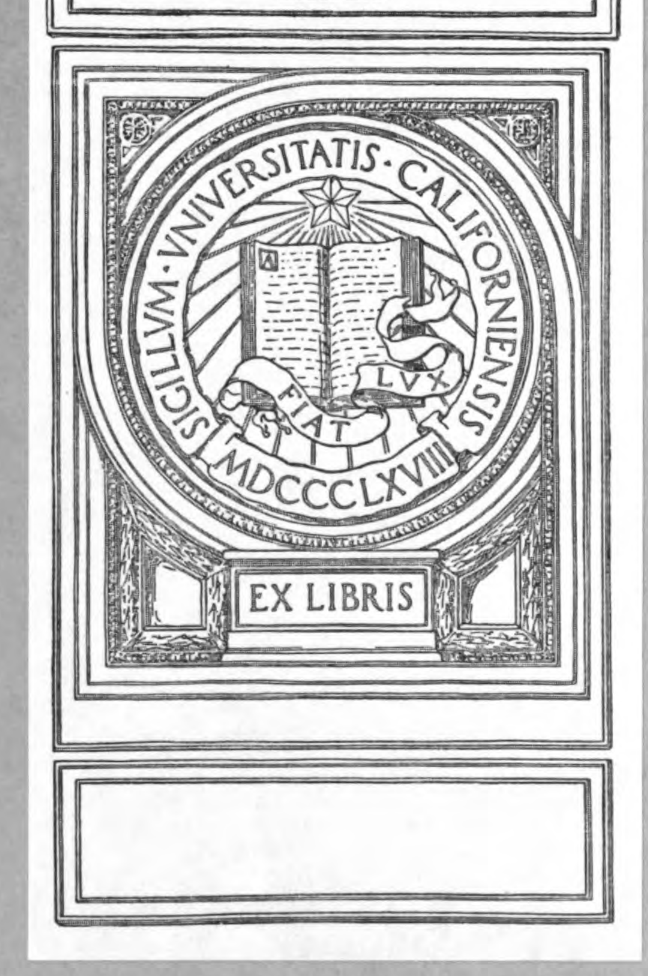

SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT
FÜR
HYGIENE
UND
INFEKTIONSKRANKHEITEN,

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. ROBERT KOCH,
WIRKL. GEHEIMEN RAT,

PROF. DR. C. FLÜGGE, UND DR. G. GAFFKY,

GEH. MEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES HYGIENISCHEN INSTITUTS DER UNIVERSITÄT BRESLAU,

GEH. OBERMEDIZINALRAT UND DIREKTOR DES INSTITUTS FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN ZU BERLIN.

SECHZIGSTER BAND.

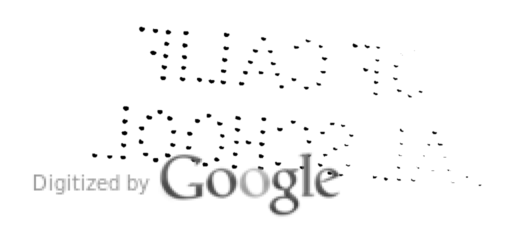
MIT ZAHLREICHEN ABBILDUNGEN IM TEXT UND SIEBEN TAFELN.



LEIPZIG
VERLAG VON VEIT & COMP.
1908



Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Inhalt.





Über einen ins Hamburger Staatsgebiet eingeschleppten Fall menschlicher Bubonenpest.

Von

Dr. **H. Trautmann**,
Abteilungsvorsteher am staatlichen hygienischen Institut zu Hamburg,

und

Dr. **A. Lorey**,
Assistenzarzt am allgemeinen Krankenhaus zu Hamburg-Eppendorf.

I. Allgemeiner Teil.

Seit langem schon zeigt die Pest in ihren außereuropäischen Heimstätten wieder eine ausgesprochene Neigung zu breiterer Ausdehnung. Dies Umsichgreifen erfährt bei allen Kulturstaaten die sorgsamste Aufmerksamkeit. Durch die immer inniger werdenden Handelsbeziehungen, welche unseren Erdteil, und insonderheit unser Vaterland, enger und enger mit den großen überseeischen Plätzen verknüpfen, welche so oft gleichzeitig Herde gefährlicher ausländischer Volksseuchen sind, mehren sich zusehends die Gelegenheiten einer Verschleppung und Einnistung fremder infektiöser Krankheiten in unseren heimischen Gebieten. Wie berechtigt derartige Besorgnisse sind, hat die vor wenigen Jahren (1899) in Oporto ausgebrochene Pestepidemie erwiesen. Ließ auch der Umstand, daß diese Seuche wochenlang unerkannt in der Stadt herrschte, nicht mehr zu, den Weg, auf welchem der Ansteckungsstoff Eingang in die portugiesische Hafenstadt gefunden hatte, noch nachträglich mit Sicherheit auszufinden, so darf doch darüber kein Zweifel sein, daß derselbe über See zu suchen war.

So hat denn auch Hamburg schon seit Beginn der Pestgefahr Veranlassung genommen, durch sorgfältigste sanitätspolizeiliche Überwachung der aus verseuchten Häfen einlaufenden Schiffe einer Einschleppung der



Krankheit in deutsches Gebiet nach Möglichkeit entgegenzuarbeiten.[1] In dem Zeitraum von 1900—1907 sind im ganzen 23 pestverseuchte Seedampfer auf der Elbe angehalten worden. Hiervon entfallen allein auf das verflossene Jahr 1907 10 Schiffe. Bei 21 der 23 Fälle waren pestinfizierte Ratten nachgewiesen worden, bei zweien handelte es sich um Pesterkrankung beim Menschen. Der erste Menschenfall ist im Jahre 1900 zur Beobachtung gelangt, hat aber eine besondere wissenschaftliche Bearbeitung nicht erfahren. Hingegen konnte der im Mai des letzten Jahres ins Hamburger Staatsgebiet durch den Dampfer Wharfedale eingeschleppte Fall menschlicher Bubonenpest einer eingehenden bakteriologischen und klinischen Behandlung unterzogen werden.

Es sei nun gestattet, vorerst die Ermittlungen der Hamburger hafenärztlichen Behörde über Herkunft, Besatzung und Fahrtschicksale des Schiffes, sowie dessen sanitätspolizeiliche Behandlung auf der Elbe darzulegen. Wir schließen uns eng an das vom Hamburger Hafenarzt, Herrn Physikus Dr. Sannemann in liebenswürdigster Weise uns zur Verfügung gestellte amtliche Aktenmaterial an. Nach diesem hatte der Dampfer Wharfedale am 12. April 1907 mit 42 Mann Besatzung, und zwar 7 Europäern und 35 Farbigen, Buenos Ayres verlassen. Die Ladung bestand aus Leinsaat und Weizen. Am 1. Mai lief das Schiff St. Vincent an, am 7. Las Palmas, und traf am 17. Mai auf der Elbe mit gelber Flagge ein. Bei der durch den diensttuenden Quarantänearzt Herrn Dr. Heuduck vorgenommenen sanitätspolizeilichen Kontrolle wurde festgestellt, daß unterwegs, am 9. Mai, von der Mannschaft 2 Farbige erkrankt seien. Der eine (Deckreiniger), welcher nach Ausweis des Schiffsjournals über Schüttelfröste und Schmerzen über den ganzen Körper geklagt hatte, erlag seiner mit hohem Fieber, blutigem Lungenauswurf und schließlich Delirium verlaufenden Erkrankung bereits nach 3 Tagen. Die Klagen des zweiten Farbigen (Schiffkochs) scheinen etwa die gleichen gewesen zu sein: Schüttelfrost und Schmerzen über den ganzen Körper. Er wurde am 14. Mai tot in seinem Bett aufgefunden, nachdem er angeblich dauernd fieberfrei, aber sehr matt gewesen ist[2], und vorübergehend in den

[1] Neuerdings sind die zu ergreifenden Maßregeln auf Grund der §§ 22 und 24, Abs. 2 des Gesetzes betreffend die Bekämpfung gemeingefährlicher Krankheiten, vom 30. Juni 1903 (Reichsgesetzblatt 306) reichsverbindlich festgelegt in den vom Bundesrat unterm 29. August 1907 beschlossenen Vorschriften über die gesundheitliche Behandlung der Seeschiffe in den deutschen Häfen. Diese Vorschriften stützen sich auf die Bestimmungen der internationalen Übereinkunft über Maßregeln gegen Pest, Cholera und Gelbfieber vom 3. Dezember 1903 (Reichsgesetzblatt Nr. 37 von 1907, S. 425).

[2] Unser Kranker S., der den sterbenden Mann vorübergehend gepflegt hat, will auch Husten und Auswurf bei ihm beobachtet haben.



letzten Tagen wieder leichte Arbeit verrichtet hatte. Beide Leichen sind alsbald nach dem Tode über Bord gesetzt. Schwellungen will der Kapitän an ihnen nicht beobachtet haben. Gleichzeitig mit den Leichen sind nach seinen Aufzeichnungen Bettzeug und letztgetragene Kleider der Toten mit ins Meer geworfen, sowie die Gebrauchsgegenstände und Räume desinfiziert und ausgewaschen worden.

Der Kapitän hat auf Befragen weiter angegeben, daß einige Tage nach der Abreise von Buenos Ayres etwa ein halbes Dutzend tote Ratten an Deck gefunden und über Bord geworfen seien.[1] Bei der hieraufhin veranlaßten Öffnung der Luken in Cuxhaven wurde in Raum IV oben auf der Ladung viel Rattenkot und eine tote Ratte gefunden, die übrigen Luken waren rein. Die Untersuchung der Besatzung ergab am 17. noch keinerlei verdächtige Erkrankungen.

Auf Grund dieser Feststellungen ordnete der Hafenarzt sofort an, das Schiff an Ort und Stelle mit Generatorgas (Kohlenoxydgemisch nach Nocht-Giemsa) zu behandeln, wodurch die Ausschiffung der Besatzung bis auf die für die notwendigste Bedienung des Schiffes erforderlichen Kräfte in die Quarantäneanstalt Groden (bei Cuxhaven) bedingt wurde. Außerdem wurde verfügt, alle von den Toten und der übrigen farbigen Besatzung benutzten Räume zu desinfizieren, sowie die Kleider der Farbigen strömendem Wasserdampf auszusetzen.

Den nächsten Morgen (18. Mai) meldete sich bei der ärztlichen Untersuchung der abgesonderten Mannschaft ein aus Ceylon stammender Farbiger S. krank mit Klagen über Schüttelfrost, Fieber, Kopfweh und Schmerzen in der linken Leiste. Er gab an, am Vortage noch keine Beschwerden gehabt zu haben.

Die objektive Untersuchung stellte fest: Matter, leidender Gesichtsausdruck, Zunge weiß-schmierig belegt; Temperatur 39·7 (A). Puls 120, Respiration 28; Brust und Unterleibsorgane ohne krankhaften Befund. In der linken Leistengegend ist eine leichte, auf Druck etwas schmerzhafte Drüsenschwellung zu fühlen, desgleichen mehrere kleine Drüsen in der rechten Achselhöhle; starke Adduktion des linken Oberschenkels verursacht keine Beschwerden. Aus der Harnröhre entleert sich ein Tropfen dicken, rahmigen, gelblichen Eiters, in dem durch mikroskopische Untersuchung (am nächsten Tage) Gonokokken neben anderen Bakterien nachweisbar sind.

[1] Diese Angabe ist späterhin durch unseren Kranken, Kajütsteward S., dahin vervollständigt worden, daß er bis zum Anlaufen von Las Palmas tote Ratten an Bord gefunden und beseitigt habe; so daß es im ganzen wohl 100 Ratten und mehr gewesen sein mochten. Hinter Las Palmas seien aber tote Ratten nicht mehr bemerkt worden.



Hieraufhin wurde sofort strenge Einzelisolierung sowohl des erkrankten Kajütstewards S., wie seines in der gleichen Baracke mit untergebracht gewesenen gesunden Genossen, Messestewards H., im Krankenhaus der Quarantäneanstalt verfügt.

An den beiden folgenden Tagen wurde das Krankheitsbild des S. etwas schwerer. Die Drüsenschwellung in der linken Leistenbeuge wie ihre Schmerzhaftigkeit nahmen zu. Gegen Abend des 19. traten zahlreiche Durchfälle ein, die über Nacht zu 10 Entleerungen dünnbreiiger bis wässeriger Massen von gelb-brauner Farbe, aber ohne auffällige Schleim- und bemerkbare Blutbeimengungen führten. Auch den nächsten Tag blieb noch geringerer Durchfall, der mit Opium bekämpft wurde, bestehen. Desgleichen erhielt sich die Temperatur abgesehen von einer tiefen Remission auf 37·8 (Phenacetin 1·0!) dauernd bei etwa 40°. Der Puls war nicht übermäßig frequent und betrug zeitweise nur 96 Schläge in der Minute. Bei beständig vorhandenem starkem Kopfschmerz und zeitweiligem Schwindel war der Kranke stets bei völlig klarem Bewußtsein. Die Milz war nicht palpabel, ein Exanthem nicht festzustellen. Kalte Umschläge auf den Kopf, Phenacetin und Wein taten gute Wirkung, als Diät wurden Milch, Eier, Bouillon, geröstetes Weißbrot und Sodawasser verordnet.

Selbst eine derartige Entwicklung des Symptombildes durfte den Krankheitsverdacht durchaus noch nach der Richtung: Typhus hin beeinflussen. Um völlige Klarheit, gegebenenfalls auch den bakteriologischen Beweis einer typhusartigen Erkrankung des S. in Händen zu haben, wurde am 20. Mai Herr Dr. Bohne vom Seemannskrankenhaus ins Quarantänelazarett Groden entsandt zur Untersuchung des Patienten und Entnahme der wünschenswerten Proben. Der Krankheitszustand hatte sich gegen die Vortage nicht geändert. Zur bakteriologischen Untersuchung wurden entnommen: Venenblut, Stuhl und Harn. Auch unterließ Dr. Bohne nicht die Punktion der linksseitigen Leistendrüsenschwellung. Die von dem aspirierten Gewebesaft angefertigten Färbepräparate ergaben pestähnliche Polstäbchen, anscheinend in Reinkultur. Durch diesen Befund wurde mit einem Male ein ernstlicher Pestverdacht aufgeworfen. Sofort nach Bericht wurde daher das Hygienische Institut, in dessen Arbeitsbereich die laufenden Pestuntersuchungen im Hamburger Staatsgebiet und die Stellung der amtlichen Pestdiagnosen fallen, mit der bakteriologischen Weiteruntersuchung des Falles betraut. Gleichzeitig erbat der Hafenarzt, zugleich zur Entlastung seiner Vertreter in Cuxhaven, vom Medizinalamt die Entsendung eines besonderen Arztes und einer Pflegeschwester für den Kranken. Noch im Laufe des 21. Mai trafen zur Aufnahme dieser Arbeiten die Verfasser in der Quarantäneanstalt Groden ein.

Indem wir hinsichtlich der weiteren klinischen Beobachtung des Kranken S. und der bakteriologischen Ergebnisse auf die ausführlichen Darlegungen in Teil II und III dieser Arbeit verweisen, und uns hier mit



der Feststellung begnügen, daß der Pestverdacht durch sie in der Tat bestätigt wurde, seien an dieser Stelle noch in Kürze die fernerhin hinsichtlich des Schiffes und der Mannschaft ergriffenen sanitätspolizeilichen Maßnahmen erörtert. Der Kranke selbst, um dies vorwegzunehmen, blieb unter ärztlicher Pflege abgeschlossen bis zur völligen Genesung. Seine Freilassung erfolgte erst nach sorgfältigster bakteriologischer Feststellung, daß eine Gefahr der Keimausstreuung bei ihm nicht mehr bestehe. Seine sämtlichen Effekten, sowie die Aufenthaltsräume, wurden einer Schlußdesinfektion unterzogen.

Im Hinblick auf den steigenden Pestverdacht sind bei dem Dampfer Wharfedale sodann bereits in Cuxhaven gleich nach beendeter Gasung sämtliche noch nicht desinfizierte Schiffsräume, mit Ausnahme der Laderäume, einer amtlichen Desinfektion unterworfen worden. Desgleichen wurden die Bettstücke der Farbigen mit strömendem Wasserdampf behandelt. Nach diesen Vorsichtsmaßregeln wurde die Wiedereinschiffung der gesamten Besatzung, mit Ausnahme des zurückgehaltenen Kranken, am 22. Mai abends bewerkstelligt. Am nächsten Tage erhielt das Schiff die Erlaubnis zur Auffahrt nach Hamburg unter gelber Flagge, nachdem während der 5tägigen Absonderungsfrist — vom 18. Mai, dem Tage der Erkrankung des S. an gerechnet — weitere Erkrankungen unter der Besatzung nicht vorgekommen waren. Daß nach Wiedereinschiffung der Mannschaft die von dieser benutzten Räumlichkeiten der Quarantäneanstalt einer Behandlung von Grund aus nach den Gesetzen der Wohnungsdesinfektion unterworfen wurden, bedarf wohl kaum der Erwähnung. Im Hamburger Hafen hat die Schiffsmannschaft dann für weitere 5 Tage der ärztlichen Beobachtung unterstanden, und wurde während dieser Zeit an Bord gehalten. Nur zwei Neger der Besatzung sind vorübergehend wegen einfacher Drüsenschwellung ohne Fieber ins Eppendorfer Krankenhaus abgesondert worden. Doch konnte weder durch die klinische Beobachtung, noch durch die bakteriologische Untersuchung irgend welcher Anhalt für eine Pestinfektion bei ihnen gewonnen werden.

Die sofortige Löschung des Dampfers im Hamburger Hafen wurde unter Beobachtung einer Reihe von Schutzmaßregeln gestattet. Die hierbei beschäftigten Hafenarbeiter standen gleichfalls unter beständiger amtsärztlicher Kontrolle. Es wurden ihnen während der Arbeit Schutzanzüge und Handschuhe vorgeschrieben und geliefert. Ihr Schuhwerk wurde bei Verlassen des Schiffes von Beamten der Desinfektionsanstalt desinfiziert, während sie selbst täglich einer Untersuchung im Hafenkrankenhaus unterworfen wurden.

Der Entladung wohnten beständig staatliche Aufsichtsbeamte bei, welche für Einhaltung der vorgeschriebenen Sicherheitsmaßregeln zu sorgen



hatten. Lose Ladung war zwecks Abfangen von Rattenkadavern durchzusieben. Jedes Packstück unterlag ihrer Prüfung. Waren sie verdächtig, so wurden sie zurückgestellt und sind erst nach 14tägiger rattensicherer Lagerung in einem besonderen Fahrzeug seitens des Hafenarztes bezw. der Polizeibehörde zum freien Verkehr zugelassen worden. Diesem Schicksal sind wegen Rattenfraßes oder Beschmutzung mit Rattenkot 6 Säcke Weizen und 42 Säcke Leinsaat unterlegen. Kehricht und Fegsel aus dem Schiffe, sowie die zur Verstauung benutzten beschädigten Matten u. a. m. sind mit Kalkmilch desinfiziert und in der Verbrennungsanstalt vernichtet worden. Sämtliche der Entlöschung des Dampfers Wharfedale dienenden Fahrzeuge wurden vor der Benutzung durch Gasung mit dem Nocht-Giemsa-Apparat rattenfrei gemacht; der Dampfer selber nach völliger Entladung einer gründlichen Desinfektion seiner Laderäume mit Kalkmilch durch staatliche Desinfektoren unterzogen.

Jetzt erst wurde die gelbe Flagge niedergeholt und nach nochmaliger Untersuchung der gesamten Mannschaft dem Schiff am 10. Juni der freie Verkehr gestattet. Schließlich benachrichtigte noch der Hamburger Hafenarzt die Hafengesundheitsbehörde des neuen Bestimmungsortes von der bevorstehenden Ankunft des Schiffes unter kurzer Darlegung des Sachverhaltes.

II. Klinischer Teil.

Von A. Lorey.

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, hätte der im folgenden zu schildernde Fall menschlicher Bubonenpest auf Grund seines klinischen Symptombildes allein nicht als Pesterkrankung angesprochen werden können. Eine Reihe der klassischen klinischen Symptome war zu wenig deutlich ausgeprägt, als daß der bakteriologischen Untersuchung für die richtige Diagnose hätte entraten werden können. War nun auch die (im dritten Teil dargelegte) wissenschaftliche Ausbeute des Bakteriologen im vorliegenden Fall weit größer, als die des Klinikers, so stand letzterer doch gerade vor einer jener besonders interessanten Erscheinungsarten der Seuche, welche durch ihren Mangel an Charakteristischem den behandelnden Arzt wie prophylaktisch tätigen Medizinalbeamten in gleicher Weise in Unsicherheit und Spannung halten. Wie besonders wichtig aber gerade bei diesen atypischen Fällen im Interesse der Volkssicherheit eine möglichst frühzeitige Erkennung wird, bedarf hier keiner weiteren Ausführung.

Nachdem bereits in der Einleitung die Vorgeschichte, die Anamnese und ersten Krankheitstage des Stewards S. zur Sprache gekommen sind,



beginne ich unter Hinweis auf diese Darlegungen meinen Bericht mit dem Augenblicke, wo der Kranke meiner weiteren Fürsorge anvertraut wurde.

Als ich am 22. V. morgens die Behandlung des Kranken übernahm, bot er folgenden Befund:

Der mittelgroße, gracil gebaute Mann macht einen schwer kranken Eindruck; er ist außerordentlich matt und sieht verfallen aus. Die Schleimhäute sind stark anämisch, der Ernährungszustand ist erheblich reduziert. Exantheme, Roseolen, Floh- oder andere Insektenstiche sind nicht zu finden, kein Herpes. Es sind auch keine Wunden zu sehen, die als Eingangspforte für die Infektion hätten dienen können. Der Patient liegt ruhig im Bett, gibt mit etwas monotoner, matter, aber nicht lallender Stimme auf alle Fragen Antwort.

In der linken Leistenbeuge, direkt über dem Leistenband, sieht man eine etwa halbhandtellergroße, flache Verwölbung. Beim Palpieren fühlt man in der Mitte dieser sich polsterartig anfühlenden Geschwulst eine kastaniengroße, auf Druck schmerzhafte Drüse. In der rechten Achselhöhle findet sich ein walnußgroßes, in der linken ein etwas kleineres, absolut druckunempfindliches Drüsenpaket.

Die Pupillen sind beide gleich weit, reagieren auf Lichteinfall. Die Konjunktiven zeigen eine ganz geringe Injektion. Die Hornhäute sind unverändert.

Ohren: o. B. Normale Hörfähigkeit.

Die Zunge ist mit einem dicken weißen Belag bedeckt, der nur die Ränder frei läßt. Die Tonsillen sind nicht vergrößert. Die hintere Rachenwand ist etwas gewulstet, leicht gerötet und feucht glänzend. Nekrosen oder Geschwüre sind, soweit der Rachen ohne Spiegel der Betrachtung zugängig ist, nicht zu sehen.

Lungen: o. B.

Herz: in normalen Grenzen. Aktion regelmäßig. Spitzenstoß nicht zu fühlen, Töne leise aber rein.

Das Abdomen ist aufgetrieben und leicht druckempfindlich. Die Leber ist nicht vergrößert. Der untere Rand der Milz ist einen Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu fühlen. Beim Palpieren derselben werden heftige Schmerzen angegeben, die bis in den Bubo ausstrahlen sollen. Aus der Harnröhre läßt sich ein Tropfen dünnflüssigen Eiters ausdrücken. Im Ausstrich findet sich ein Bakteriengemisch, darunter auch Diplokokken von der Form der Gonokokken, sowie einzelne Formen, die vielleicht als Degenerationsformen von Pestbazillen imponieren könnten. Der Puls ist regulär, äqual, nicht dikrot, 110 Schläge in der Minute, aber auffallend träge und niedrig.

Die Reflexe sind unverändert. Sensibilitätsstörungen sind nicht vorhanden, höchstens besteht eine allgemeine Hyperästhesie.

Der Urin zeigt eine leichte Eiweißtrübuug. Blutprobe negativ. Im Sediment sind keine Formelemente.

Es werden zahlreiche flüssige, gelbe erbsensuppenartige Stühle entleert. Blutprobe negativ. Mikroskop.: o. B. (Patient hatte in den letzten Tagen über 2 Liter Milch und einige Flaschen Selterswasser täglich getrunken.)

Therapie: Regelung der Diät. Digitalis, Cognac (siehe Kurve).

22. V. Probeexzision aus der Drüse aus diagnostischen Gründen. Das periglanduläre Gewebe war ödematös durchtränkt, die Drüse markig geschwollen, makroskopisch nicht hämorrhagisch, nicht eitrig eingeschmolzen. Im Ausstrich waren ganz vereinzelt pestartige Bakterien zu finden.

23. V. Der Kranke hat heute Nacht wenig geschlafen. Er klagt über heftige Kopfschmerzen. Die Milzgegend ist auf Druck sehr empfindlich. Der Puls ist außerordentlich klein und weich, kaum zu fühlen. Aus der Wunde reichlich hämorrhagisch-seröse Exsudation.

24. V. Der Kranke hat heute Nacht versucht aufzustehen und ist neben dem Bette zusammengebrochen. Er macht einen sehr matten apathischen Eindruck. Er klagt über Schmerzen in der linken Seite beim Atmen. Die Lungen sind frei. Die Temperatur hält sich dauernd um 40 Grad. Der Blutausstrich ergibt nichts Besonderes, speziell konnte keine Vermehrung der eosinophilen Zellen festgestellt werden, wie dies in dem Bericht der deutschen Pestkommission beschrieben ist.

25. V. Der Kranke hat auf Morphium gut geschlafen. Er ist außerordentlich abgefallen, schläft viel am Tage, ist vorübergehend leicht benommen (eventuell Nachwirkung des Morphiums). Klagt sehr viel über Schmerzen, die von der Milzgegend bis zu der Leistengegend hin ausstrahlen. Leib etwas aufgetrieben, Stuhl erst auf Einlauf; hat heute spontan keinen Urin gelassen. Da die Blase ziemlich gefüllt ist, wird der Patient katheterisiert. 6^{h} p. m. Injektion von 40^{ccm} P e s t s e r u m (Institut Pasteur) subkutan am linken Oberschenkel.

26. V. Morgentemperatur 38·5. Patient ist sehr matt und kraftlos, schläft fast den ganzen Tag. Er phantasiert zuweilen, auf Anrufen gibt er jedoch Antwort. Die Prüfung des Nervensystems ergibt normalen Befund. Nahrungsaufnahme gut.

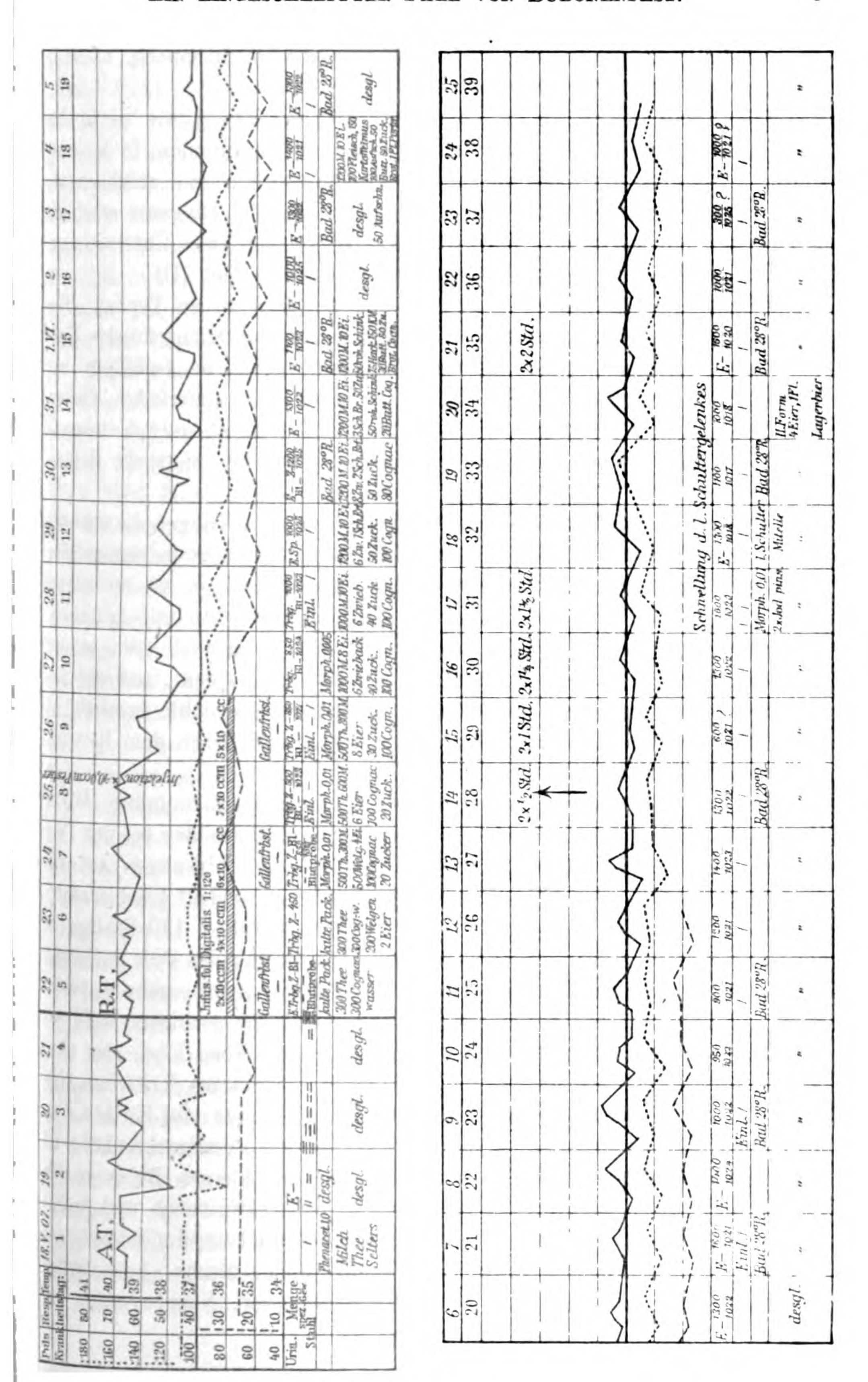
27. V. Der Kranke macht heute einen ganz veränderten Eindruck. Er ist zwar sehr schwach, aber bedeutend munterer und beginnt Anteil an seiner Umgebung zu nehmen. Beim Verbandwechsel quillt heute Eiter aus der Wunde heraus. Der Rest der Drüse beginnt sich abzustoßen.

30. V. Das Allgemeinbefinden bessert sich dauernd. Der Kräftezustand hebt sich bei vorzüglicher Nahrungsaufnahme sehr schnell, Patient hat in den letzten Tagen viel gehustet. Der Lungenbefund ist vollkommen normal.

14. VI. Der Kranke hat sich ausgezeichnet erholt und klagt nicht mehr über Schmerzen und Beschwerden. Die Wunde sieht gut aus und hat sich unter Verbänden von essigsaurer Tonerde vorzüglich verkleinert. Der Kranke ist heute zum ersten Male aufgestanden. Er fühlte sich außer Bett sehr wohl, ging sofort ohne Unterstützung spazieren.

19. VI. Der Kranke begann gestern plötzlich über heftige Schmerzen in der linken Schulter zu klagen, er lag stundenlang laut schreiend im Bett. Erst nach zweimaliger Injektion von je 0·01 Morphium wurde er ruhig. Heute ist eine Schwellung der linken Schulter zu sehen. Die Konturen des Gelenkes sind verstrichen. Ein Erguß ist mit Sicherheit nicht nachzuweisen Bei jedem Versuche, den Arm im Schultergelenk zu bewegen, schreit der Kranke laut auf. Kein Fieber. Ruhigstellung. Jodeinpinselung.

25. VI. Die Schwellung des Gelenkes hat sich vollständig zurückgebildet. Der Kranke will nur noch bei seitlichem Heben des Armes geringe Schmerzen verspüren.


A.T.
R.T.
Schwellung d. l. Schultergelenkes

10. VII. Patient wird bei vorzüglichem Allgemeinbefinden, nachdem die Inzisionswunde vernarbt ist, geheilt entlassen.

Das Krankheitsbild weicht von den Beschreibungen, wie sie in den Handbüchern, in den Berichten der indischen Pestkommission, in der amtlichen Anweisung zur Bekämpfung der Pest entworfen sind, erheblich ab. Dadurch wurde bei dem isoliert auftretenden Fall die Diagnose erheblich erschwert. Sie wurde erst mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchung, die Hr. Dr. Trautmann ausführte, gesichert (vgl. Teil III).

Im Anfange erinnerte die Erkrankung am meisten an Typhus. Belegte Zunge, aufgetriebenes Abdomen, Milztumor, zahlreiche flüssige Entleerungen von erbsensuppenartigem Aussehen, eine im Verhältnis zur Temperatur geringe Pulszahl, hohes ziemlich kontinuierliches Fieber. Der Bubo in der Schenkelbeuge konnte auf die gleichzeitig bestehende Gonorrhoe bezogen werden. Gegen Typhus sprach der plötzliche Beginn mit Schüttelfrost.

Zu dem klassischen Bild der Pest fehlte vor allen Dingen die schwere rauschartige Benommenheit, der taumelnde Gang, die schwere stammelnde Sprache, Symptome, auf die in fast allen Beschreibungen ein besonderer Wert gelegt wird. Unser Kranker war zwar sehr schwach und apathisch, er hat jedoch stets alle Fragen in verständlicher, wenn auch etwas müder und monotoner Stimme beantwortet. Der Drang aus dem Bett war angedeutet vorhanden. Wie schon in der Krankheitsgeschichte bemerkt, ist der Patient einmal in der Nacht aufgestanden und neben dem Bett zusammengebrochen.

Der Puls zeigte niemals die sonst beschriebene Beschleunigung. Wenn Kolle sagt: „Im Vordergrund des gesamten Symptombildes bei der Pest stehen bei allen klinischen Formen derselben die Wirkungen auf das Herz", und: „fast stets ist der Puls von Anfang an lebhaft beschleunigt", so sei demgegenüber betont, daß bei unserem Kranken 110 Schläge in der Minute niemals überschritten wurden. Jedoch war der Puls auffallend klein und weich, die Pulswelle an dem schlaffen Arterienrohr zeitweise kaum fühlbar. Durch Digitalis wurde er nur in sehr geringem Maße beeinflußt. Die Herzaktion war immer regelmäßig, die Töne leise, aber rein.

Für den Pestbubo wird stets als besonders wichtiges Kriterium eine außerordentliche Druckempfindlichkeit angegeben. So schreibt Kolle: „Das hervorragendste Symptom der beginnenden lokalen Primärerkrankung ist die enorme Schmerzhaftigkeit, welche oft bei ganz kleinen Bubonen sich zeigt", und Reiche: „Immer aber besteht, charakteristisch und pathognomonisch ist deshalb eine hervorragende Druckempfindlichkeit der Bubonen und ein dem palpierenden Finger prallelastische, polsterartige Resistenz darbietendes Ödem in der unmittelbaren Nachbarschaft der

Drüse.“ In unserem Falle war die Druckempfindlichkeit wenigstens im Anfang nicht größer, als man sie auch sonst bei entzündlichen Bubonen zu finden pflegt. Dagegen war das periglanduläre Ödem deutlich ausgeprägt. Die Drüsenpakete, die in beiden Achselhöhlen gefühlt wurden, sind wohl kaum als sekundäre Bubonen aufzufassen. Sie waren vollkommen indolent und haben während der ganzen Beobachtungszeit unverändert bestanden. Dagegen ist sehr wahrscheinlich, daß sich sekundäre Bubonen in den retroperitonealen Lymphdrüsen entwickelt hatten. Dafür sprechen die starken, nach der linken Leistengegend ausstrahlenden Schmerzen, die bei Druck auf die linke Seite des Leibes angegeben wurden.

Tonsillarbubonen oder geschwürige Prozesse im Rachen wurden nicht gesehen. Allerdings stand kein Kehlkopfspiegel zur Verfügung. Immerhin müssen wir annehmen, daß die Rachentonsille vom Blutwege aus metastatisch infiziert worden war, da aus einem Abstrich derselben vom 27. V. 1907 Pestbazillen nachgewiesen wurden.

Erbrechen ist bei dem Kranken niemals aufgetreten. Dagegen stellten sich im Anfang der Erkrankung heftige Durchfälle ein. Die Entleerungen waren flüssig und hatten eine gelbe Farbe. Nach Regelung der Diät kamen dieselben bald zum Stillstand. Die Fäces enthielten reichlich Pestbazillen. Eiter oder Blut konnte in denselben weder chemisch noch mikroskopisch nachgewiesen werden. Es dürfte daher wohl kaum eine spezifische Darmerkrankung vorgelegen haben, sondern die Darmschleimhaut nur eine Ausscheidungspforte für die zahlreich im Blute kreisenden Bakterien gewesen sein.

Der Urin zeigte während hohen Fiebers eine leichte Eiweißtrübung. Im Sediment des steril entnommenen Urins fanden sich keine Formelemente, in Sonderheit keine Leukozyten und Erythrozyten. Die chemische Untersuchung stellte die Abwesenheit von Blutfarbstoff fest. Das spezifische Gewicht war höher als 1020. Es ergaben sich also nicht die niedrigen Werte, die Müller beobachtet hat.

Exantheme, Petechien oder sonstige Veränderungen an Haut und Schleimhäuten waren nicht vorhanden.

Auswurf entleerte der Kranke nur vorübergehend in ganz minimalen Mengen. Demselben war aber schon makroskopisch anzusehen, daß er aus dem Rachen stammte.

Die Temperatur ist bei Pest im allgemeinen uncharakteristisch. Von manchen Autoren, namentlich von Sticker, wird allerdings eine tiefe Remission am 3. Tage für charakteristisch gehalten. Im vorliegenden Falle ist eine tiefe Remission am 2. Krankheitstage zu verzeichnen. Dieselbe ist jedoch vielleicht auf Rechnung von dargereichtem Phenacetin zu setzen. Im übrigen bestand in den ersten Tagen ein ziemlich kon-



tinuierliches Fieber von etwa 40·0°, welches dann lytisch abfiel und einem Eiterfieber Platz machte, das durch die Vereiterung des Bubo hervorgerufen wurde. Der Kräfte- und Ernährungszustand hatte in der 1. Woche außerordentlich schnell abgenommen. Dank der sehr kräftigen Nahrungszufuhr begann er sich aber von der Mitte der 2. Woche an schnell und dauernd wieder zu heben.

Am 18. VI. trat plötzlich ohne nennenswerte Temperatursteigerung eine außerordentlich schmerzhafte Schwellung des linken Schultergelenkes auf, die sich in wenigen Tagen spontan zurückbildete. Die Ätiologie derselben ist nicht ohne weiteres klar. Am wahrscheinlichsten scheint es mir, daß dieselbe eine, wenn auch erst ungewöhnlich spät auftretende Nebenwirkung des Serums darstellt. Ob gleichzeitig ein Exanthem bestand, konnte bei der dunklen Hautfarbe des Patienten nicht festgestellt werden. Wären Pestbazillen oder Gonokokken — Patient hatte einen eitrigen Ausfluß aus der Harnröhre — die Erreger gewesen, so wäre die Schwellung nicht so schnell zurückgegangen, sie wäre ferner doch jedenfalls, ebenso wie eine akute rheumatische Affektion, von Fieber begleitet gewesen.

Die Therapie konnte im wesentlichen nur eine symptomatische sein. Es gelang durch zweckmäßige Regelung der Diät die Durchfälle zu beseitigen, und dann durch Darreichung von konzentrierter, eiweißreicher Kost in schneller Steigerung die Nahrungszufuhr auf einen außerordentlich hohen Kalorienwert, etwa 3500 Kalorien, zu bringen. Dadurch wurde nicht nur dem Kräfteverfall Einhalt geboten, sondern auch erreicht, daß sich der Kranke rasch wieder erholte. Um der drohenden Herzschwäche vorzubeugen, wurden neben der Digitalis reichliche Dosen von Alkohol gegeben. Wie bereits in der Krankengeschichte bemerkt, wurden dem Patienten am 25. V. 40 ^{ccm} Pestserum subkutan injiziert. Die Temperatur fiel in den nächsten 36 Stunden um $2^1/_2{}^0$ ab, und vom 27. V. an machte sich eine auffallende Besserung im Allgemeinbefinden bemerkbar. Für die Beurteilung der Serumwirkung ist jedoch in Betracht zu ziehen, daß das Blut am Morgen des Injektionstages sich steril erwies, während am 21. V. Pestbazillen aus demselben gezüchtet worden waren (vgl. auch Teil III).

Wir haben es also unzweifelhaft mit einem verhältnißmäßig leichten Fall zu tun, sei es, daß die Virulenz der Krankheitserreger bereits abgeschwächt war, oder, daß der Kranke eine besondere Widerstandsfähigkeit gegenüber der Infektion mit Pest besaß. Sonst hätte er die schwere Bakteriämie wohl kaum überstanden.

Auffallend ist, daß das klinische Bild in vielen Punkten mit der Beschreibung übereinstimmt, wie sie Reiche auf Grund seiner Beobachtungen bei der Pestepidemie in Oporto entwirft, die verhältnismäßig gut-

artig verlaufen ist. Es ist also wichtig, im Auge zu behalten, worauf auch schon **Reiche** hingewiesen hat, daß die Pest durchaus nicht immer den klassischen schweren Symptomkomplex zu bieten braucht. Man muß bei allen Fällen von Drüsenschwellung, für die sich eine ausreichende Erklärung nicht finden läßt, falls Pest nach der Anamnese überhaupt in Frage kommen kann, an diese denken und den Kranken möglichst schnell der bakteriologischen Untersuchung zuführen, die in solchen Fällen einzig und allein die Diagnose sichert.

III. Bakteriologischer Teil.

Von H. **Trautmann.**

Sowohl die Art der Einschleppung unseres Falles wie sein klinischer Verlauf rufen mir gewisse Ausführungen in der vom Kaiserl. Gesundheitsamt herausgegebenen verbreiteten Anweisung zur Bekämpfung der Pest ins Gedächtnis. Dort wird mit Nachdruck darauf hingewiesen, wie mehrfach ein einzelner Pestkranker die Seuche in ein vorher verchontes Land getragen habe. Und weiter betont die Schrift: „Zu allen Zeiten, in welchen die Pest auftrat, hat sich gezeigt, daß selbst hervorragende Ärzte, welche die feineren Züge des Bildes nicht kannten, oder an die Pest nicht dachten, bei den ersten Krankheitsfällen die Überzeugung hegen konnten, sie hätten es mit einem gemeinen Karbunkel oder mit einer gewöhnlichen Lymphdrüseninfektion oder mit einer alltäglichen Lungenentzündung oder mit einem rasch und bösartig verlaufenden Typhus, Wechselfieber, Milzbrand zu tun". Und schließlich: „Die leichteren Fälle mit geringen örtlichen und allgemeinen Krankheitszeichen entgehen der Diagnose, wenn nicht die bakteriologische Untersuchung am Kranken oder an der Leiche hinzutritt."

Unser Fall ist geradezu ein Schulbeispiel zu diesen Sätzen. Kein Wunder deshalb auch, daß auf rein klinischem Wege die Diagnose nicht gestellt worden ist; da ihm fast alle Kardinalsymptome derjenigen Erkrankung fehlten, die erst allmählich als vorliegend erkannt wurde.

Und selbst die als so bequem und einfach betrachtete Diagnosensicherung durch die Bakteriologie fand unerwartete Erschwerungen, trotz des dringenden anfänglichen Verdachtes. Ihrer verlangsamten und mühevollen Entwicklung ist im folgenden besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden.

Bei den nun zu schildernden Arbeiten bin ich in wirksamster Weise von Hrn. Oberarzt Dr. **Fromme** unterstützt worden, dem ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank aussprechen möchte. Es galt zunächst dem ruhigen, sehr matten, aber durchaus klaren Kranken, der nur über heftiges Kopfweh mit starkem Schwindel und über Schmerzen in der linken Leistengegend.



besonders auch bei Druck, klagte, durch Punktion etwas Gewebesaft aus dem verdächtigen Bubo zur Untersuchung zu entnehmen. Fluktuation war bei ihm nicht möglich festzustellen, dagegen bestand eine gewisse teigige Schwellung seiner Umgebung. Der bei der am Tage vorher ausgeführten Punktion der Drüse erzeugte weite Stichkanal zeigte sich mit seröser bis leicht eitriger Flüssigkeit erfüllt. Unter möglichster Vermeidung dieser Drüsenpartie, bei welcher zu befürchten war, daß Zufallverunreinigungen die Arbeit erschweren könnten, wurde [vielleicht freilich trotzdem von derselben Stelle wie gestern] eine ganz geringe Menge blutig-serösen Gewebesaftes gewonnen. Diese wird zur Aussaat auf Fleischwasseragar-Kulturplatten, sowie zur Herstellung einiger Färbepräparate und eines hängenden Tropfens benutzt.

Zur Erlangung weiteren Materials, das den ausgesprochenen Verdacht zu stützen geeignet wäre, entzogen wir (nur mit Mühe) dem Kranken aus einer Oberflächenvene des linken Armes etwa 1·5 ccm Blut. Ein Teil desselben diente gleichfalls zur Plattenkultur, sowie für mikroskopische Färbeausstriche; während der Rest späterhin in Hamburg Berücksichtigung für die Agglutinationsprobe und der nachgebliebene Blutkuchen in angereicherter Form (Galle) Verwendung zum Tierversuch fand. Stuhl und Urin waren nicht erhältlich. Dagegen wurde Sputum, obwohl keinerlei verdächtige Lungenerscheinungen vorhanden waren, gleichfalls zur mikroskopischen Untersuchung vorbereitet. Der Bubo selbst wurde örtlich mit feuchter Wärme behandelt, in der Hoffnung, seine Einschmelzung zu beschleunigen. Gleichzeitig hofften wir, es werde infolge der durch die Verletzung gesetzten Gewebeschädigung eine stärkere Vermehrung der vorhandenen Keime in der Drüse vor sich gehen.

Die bakterioskopische Prüfung der uns zur Verfügung stehenden Präparate, welche zunächst ja allein für die Gewinnung einer Ansicht über den Fall in Frage kommen konnte, ergab für die vom Blut angefertigten Präparate irgend welche Bakterien überhaupt nicht. Ausstriche des Sputums sodann konnten gleichfalls nicht viel erwarten lassen, da bei Fehlen jeglicher Lungenerscheinungen bei dem Kranken ein einfaches Rachensputum vorlag. In diesem aber konnten vereinzelte bipolare Stäbchen allein unser Urteil nur mit der größten Zurückhaltung zugunsten eines Pestverdachtes beeinflussen. Denn solche Bilder sind wohl jedem, der häufig Mandelabstriche usw. untersucht hat, vorgekommen. Wir waren daher völlig auf unsere von dem Drüsensaft angelegten Präparate angewiesen.

Diese zeigten an manchen Stellen reichlich, an anderen spärlich Leukozyten und Bindegewebe. Von Bakterien waren in den Färbeausstrichen neben mancherlei, für Pest nicht charakteristischen Formen,

extra- und intracellulär, Stäbchen zu erkennen, die in Form und Färbbarkeit unzweifelhaft den Verdacht auf Pest erwecken mußten, daneben Gebilde, die an Scheiben und Ringe erinnerten, und wie sie in klareren und einwandfreieren Formen zu den gewöhnlichen Erscheinungen in Ausstrichen pestinfizierter Gewebe von etwas vorgeschrittener Entwicklung gehören. Neben diesen dringend pestverdächtigen Formen waren noch andere Polstäbchen von durchweg kleinerer Gestalt und zugespitzten Enden unterscheidbar.

Was jedoch die Beurteilung der vorliegenden Präparate sehr erschwerte, war nicht sowohl die, teilweise als Ausdruck einer vorhandenen Mischinfektion vorhandene Vielheit der Bakterienformen (Kokken, Hanteln, schmale und geradlinige Stäbchen, Semmelkokkenformen, tonnenförmige Bakterien ohne und mit Polstäbchen, Scheiben, Ringe usw.), als vielmehr eine bei allen Präparaten sich nahezu gleichmäßig geltend machende schlechte Färbbarkeit dieser Mikroorganismen. Namentlich auch die in den Zellen eingeschlossenen Gebilde, und diese letzteren boten sich ziemlich reichlich dar, waren vielfach nicht einmal mit Sicherheit überhaupt als Bakterien, geschweige denn als Pestbakterien, anzusprechen. Viele Elemente sodann, die etwa auch für Pest in Frage kamen, zeigten eine starke Einbuße ihrer scharfen Umrisse dergestalt, daß sie wie angenagt oder ausgefranst erschienen. Zufällig sind uns wenige Wochen später ganz ähnliche, und offenbar mit den oben beschriebenen sachlich identische Bilder vor Augen gekommen, gelegentlich der Untersuchung pestverdächtiger Ratten vom Dampfer Hypatia.[1] Da diesmal die Präparate im übrigen an Klarheit und Übersichtlichkeit nichts zu wünschen übrig ließen, so waren wir hier in der Lage eine Deutung zu finden. Randständig oder umgeben von einer größeren Anzahl eigentümlicher, unregelmäßig umrissener, vielfach wie ausgefranst erscheinender Gebilde von durchweg schlechter Färbbarkeit sahen wir typische Pestdegenerationsformen. Da der örtliche Zusammenhang der Gebilde vielfach noch erhalten war, konnte erkannt werden, daß es sich offenbar um in Zerfall begriffene Leukozyten handle, in welchen die durch Phagozytose aufgenommenen Pestkeime am Rande oder in ihrem Innern als Scheiben und Ringe deutlich wurden.

Beide Male hat es sich um Peststämme von ungemein geringer Virulenz gehandelt. Ob indes hier bis zu gewissem Grade Kunstprodukte vorlagen, muß dahingestellt bleiben. Auf der anderen Seite sind uns

---

[1] Bei dem Dampfer Hypatia waren bereits im Januar dieses Jahres Pestratten nachgewiesen worden. Die nach der Nocht-Giemsa-Gasung aufgefundenen toten Ratten betrugen: 902, davon 21 Tiere mit positivem Pestbefund. Bei seiner jüngsten Rückkehr von La Plata erwies sich das Schiff als von neuem mit Pestratten behaftet; von 81 eingelieferten Ratten hatten 4 positiven Pestbefund.



solche Bilder in so auffälliger Weise bei virulenten Kulturen bisher nicht begegnet. Da der hängende Tropfen eine stärkere Sicherung der Diagnose herbeizuführen gleichfalls nicht imstande war, mußte das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung dieses Tages (21. V. 1907) dahin zusammengefaßt werden: daß augenscheinlich eine bakterielle Verunreinigung des Bubos vorliege, daß in dem punktierten Drüsensaft aber unzweifelhaft auch auf Pest verdächtige Bakterienformen nachweisbar seien. Mit Stellung der amtlichen Verdachtdiagnose mußte in Hinblick auch auf den keineswegs überzeugenden klinischen Befund des Kranken bis zum Auswachsen von typischen Pestkolonien auf den Kulturplatten gewartet werden. Die amtliche Schlußdiagnose vollends würde erst nach Gewinnung von Pestreinkulturen und einwandfreier Sicherung des Falles durch den Tierversuch abgegeben werden können.

Am Morgen des nächsten Tages (22. V.) waren bei sorgfältigster Durchmusterung der Kulturplatten, sowie des Drüsensaftes wie des Venenblutes, Pestkolonien nicht zu entdecken. Die mit Blut bestrichenen Schalen schienen völlig steril, die mit Drüsensaft geimpften Nährböden waren mit mehr oder minder zahlreichen Bakterienkolonien unverdächtigen Baues, welche den die Drüse verunreinigenden Keimen zugehörten, bedeckt.

Es war selbstverständlich, daß das Ausbleiben sichtbarer Pestkolonien bis zur 15. Stunde nach Ansetzen der Kulturplatten und darüber hinaus noch nicht ihr Sichtbarwerden nach längerer Bebrütung ausschloß. Da es aber darauf ankam, über den bakteriologischen Wert des Krankheitsbildes möglichst bald klar zu sehen, wurde beschlossen, die, für den Fall nicht eingetretenen Wachstums, bereits gestern in Aussicht genommene Exstirpation einer Drüse des Bubos auszuführen. Auf diese Weise durfte man erwarten, reichliches Ausgangsmaterial für Kultur- und Tierversuche, wie auch für neue Färbeausstriche und hängende Tropfen zu erhalten.

Mittlerweile waren wir auch in den Besitz von Stuhl des Kranken gekommen. Die von ihm sofort angefertigten mikroskopischen Präparate waren nicht ungeeignet, den Verdacht zu stärken. Denn es waren in keineswegs sehr spärlicher Menge pestähnliche Bakterien festzustellen; doch fanden sich neben diesen wohlerhaltenen, bipolar gefärbten Tonnenformen auch viele von solcher Form und Größe, daß ihre Wesenheit als Pestbazillen fraglich erschien. Wenn wir ferner glaubten, die Erfahrungen anderer Forscher, wie unser selbst nicht außer Rücksicht lassen zu wollen, daß auch der kulturelle Nachweis von Pestbazillen aus Fäces infolge der Begleitbakterien nur selten gelingt, so sollten wir uns hierin in diesem Falle weiterhin angenehm enttäuscht finden.



In unserer Vorsicht wurden wir noch mehr bestärkt, als die Hoffnung, durch gefärbte Abstriche des exstirpierten Drüsenstücks vielleicht eine Bestätigung des Pestverdachts zu gewinnen, sich nicht recht erfüllte. Eine größere Zahl von Ausstrichen wurde im Mikroskop so gut wie bakterienfrei gefunden. Im ganzen mögen es 3 bis 4 Formen gewesen sein, die den Verdacht auf Pest erhalten konnten.

Aus der Literatur ist bekannt, daß auch primäre Bubonen — und für einen solchen mußten wir für den Fall, daß Pest vorlag, zunächst das geschwollene Inguinaldrüsenpaket halten — in vielen Fällen noch reich mit Pestbazillen oder mindestens mit Degenerationsformen gefüllt sind. Davon war hier nicht viel zu bemerken. Der Verdacht, daß die vereinzelten pestähnlichen Bakterienformen in Wirklichkeit von der verunreinigten Punktionsstelle herstammten und dem herausgenommenen Drüsenstück nur durch Unglück angeschmiert gewesen sein könnten, ließ sich bei der Kleinheit des Operationsfeldes nicht mit Sicherheit ausschließen. Klinisch bot der Mann eher das Bild einer typhösen Erkrankung dar, bakterioskopisch freilich waren die unzweifelhaft an Pest gemahnenden Bakterienformen in den Drüsenausstrichen vom 21. V. belastend. Doch sind wir von unseren Untersuchungen pestverdächtiger Ratten her nicht ohne Anhalt, daß auch Bakterien, die nichts mit Pest zu tun haben, in Form und Färbbarkeit echten Pestbazillen täuschend ähnlich sein können. Dunbar, Kister, Neumann, Schmidt, Trautmann u. a. haben Beiträge zu diesem hochinteressanten Kapitel geliefert. Namentlich eines der in diesen Arbeiten (Trautmann) beschriebenen Bakterien, ein Paratyphusstäbchen (Bac. paratyph. enteritidis [Gärtner] vermag bei Ratten und Meerschweinchen derartige pathologisch-anatomische Veränderungen hervorzurufen, wie auch in Gewebeausstrichen mikroskopische Bilder zu liefern, die unter Umständen eine Unterscheidung von Pestinfektionen durch makroskopische und mikroskopische Betrachtung allein zur Unmöglichkeit machen können. Wenn nun auch eine ungezwungene Erklärung dafür, daß in dem bereits am 20.V. von Dr. Bohne entnommenen Punktionssaft der bis dahin noch uneröffneten Inguinaldrüse des Kranken Paratyphusstäbchen vorhanden gewesen sein sollten, nicht leicht zu geben wäre, so würde eine spätere, vom Darm herstammende Verunreinigung der durch Stichkanal mit der Außenwelt in Verbindung stehenden Drüse durchaus im Bereich der Möglichkeit gelegen haben.

Über die von Dr. Bohne angefertigten ersten Drüsensaftpräparate besaßen wir ein Urteil aus eigener Prüfung nicht. Der Mann aber war infolge seines heftigen Darmkatarrhs und hinsichtlich seines übrigen Krankheitszustandes zum mindestens nicht paratyphusunverdächtig. Auch die beiden, kurz vorher an Bord vorgekommenen Todesfälle nach un-



bekannter, sehr akut verlaufener Erkrankung, konnten an die akute als Fleischvergiftung imponierende Form des Paratyphus denken lassen. Anderseits wurde eine Reihe für Pest als typisch geltender Symptome (Somnolenz, Delirien, Conjunctivitis, Blutungen und Hauterscheinungen, Sprachstörung, Puls usw.) vermißt. Unter Berücksichtigung all' dieser Erwägungen wie der uns völlig fehlenden materiellen Unterlagen, mußten wir daher bei unserer Abreise am Vormittag des 22. V. die Diagnose hinsichtlich Pest noch in suspenso lassen, waren ihrer aber eher unsicherer geworden.

Um $6^1/_2$ Uhr abends des 22. V. unmittelbar nach unserer Rückkehr in Hamburg wurde sofort wieder die Musterung der Drüsenplatten vom Tage vorher aufgenommen. Die Platten hatten jetzt einen Zeitraum von 24 Stunden hinter sich und mußten, falls es sich um Pest handelte, nunmehr typische Kolonien erwarten lassen. Das letztere war zwar noch nicht eingetreten, aber wir bekamen doch jetzt endlich die feste Überzeugung in die Hand, es liege in unserem Falle Pest vor. Vom Nährbodengrund eben sich abhebend, war bald hier, bald dort eine jener unregelmäßig zackig umrissenen, fast strukturlosen, wasserhellen Gebilde zu unterscheiden, wie sie für Pest-Agarkolonien im allersten, zur Untersuchung mit dem Plattenmikroskop (Vergr. ca. 1:80) geeigneten Stadium schon so bezeichnend sind. Diese 24 stündigen Gebilde entsprachen Bildern, wie wir sonst bei unseren Stammkulturen und in früheren positiven Rattenfällen bei schwacher Vergrößerung im allgemeinen schon nach 15- bis 18 stündiger Entwicklung zu sehen gewohnt sind, während nach 24 Stunden die letzteren Agarkolonien durchweg wesentlich weiter zu sein und bei schwacher Vergrößerung bereits eine sehr charakteristische Struktur aufzuweisen pflegen. Sie bieten dann dem Auge vorwiegend jene typischen Bilder dar, auf welche hin sich dem Kenner mit dem höchsten Grad von Wahrscheinlichkeit bereits eine Diagnose ermöglicht. Diese Kolonien zeigen unterm Mikroskop (ca. 1:80) einen erhabenen, hügelartig abgerundeten Mittelteil von körnigem bis schrundigem Aussehen, welcher von einem mehr oder minder breiten, helleren, flachen, ziemlich homogenen Rand umgeben ist. Der Rand selbst ist zackig oder buchtig umrissen. Manchmal fehlt auch, anfänglich oder dauernd, der hügelartige Buckel.

Die letzterwähnten Kolonientypen waren, wie gesagt, in unserem Fall S. nach 24 Stunden noch nicht zur Ausprägung gelangt, sondern boten sich erst am anderen Morgen, also etwa 40 Stunden nach Ansetzen der Platten dar. Es ist von Anfang an eine der Eigenarten der isolierten Reinkultur gewesen, die sich noch über die ersten Tierversuche hin erhielt, daß sie ein ungewöhnlich langsames Wachstum auf unseren künst-

lichen Nährböden zeigte. Daneben hatte die Kultur eine ausgesprochene Neigung sehr bald atypische Formen anzunehmen, oder schon von Anfang an den wenig charakteristischen Bau zu zeigen, den wir als zweite oder „atypische“ Pestkolonie bezeichnen können, und welche durch den hohen, dunklen, grobkörnigen Buckel und die rundliche, fast randlose Umgrenzung gekennzeichnet ist.

Den obengenannten Eigentümlichkeiten des sehr langsamen und vielfach atypischen Wachstums der S.-Pestkulturen gesellte sich noch eine dritte Eigenschaft hinzu, die in Verbindung mit den beiden anderen unsere Arbeiten bis zur Abgabe der amtlichen Schlußdiagnose nicht mit der sonst meist innegehaltenen Schnelligkeit vor sich gehen ließ. Es ist dies die ungemein schwache Virulenz, welche den Stämmen eigen war. Bei den weiter unten mitzuteilenden Tierversuchen wird noch näher hierauf einzugehen sein.

Anfangs glaubte ich die geringe Tierpathogenität sei möglicherweise ein Ausdruck für die Anpassung der Kultur an den menschlichen Organismus. Die weitere Beobachtung des Falles hat diese Annahme aber mehr und mehr unwahrscheinlich gemacht. Denn obwohl der recht zarte Kranke nachweislich eine Pestseptikämie gehabt hat, außerdem im Stuhl an verschiedenen Tagen Pestbakterien gefunden worden sind, ist er nicht nur mit dem Leben davon gekommen, sondern während fast der ganzen Krankheit so wenig von stürmischen klinischen Symptomen belästigt gewesen, daß wir wohl annehmen dürfen, es habe sich um ein bereits ziemlich abgeschwächtes, mindestens aber wenig toxisches Virus gehandelt, das bei einem an sich wenig widerständigen Mann zur Wirkung kam. Jedenfalls finden wir über die bösartige Bombayer Epidemie (1897) berichtet, daß nur verhältnismäßig wenig Fälle erwiesener Septikämie durchkamen. Immerhin muß mit dem Einwand gerechnet werden, daß das Eintreten einer Septikämie eine gar zu starke Abschwächung des Virus fraglich erscheinen lasse.

Wie bereits angedeutet, bedurften die am Abend des 22. V. erspähten verdächtigen Kolonien noch einer weiteren Nacht, ehe sie in hinreichender Zahl und Entwicklung vorlagen, um eine einwandfreie Diagnose zu ermöglichen. So wurde, nachdem die fraglichen Kolonien sich nicht nur in ihrem Bau, sondern auch hinsichtlich der sie bildenden Einzelwesen in Form, Färbbarkeit, Beweglichkeit und Agglutination wie echte Pestbazillen verhalten hatten, am Morgen des 23.V. die amtliche Diagnose auf dringenden Pestverdacht gestellt. Zur Abgabe der endgültigen Diagnose bedurfte es noch des positiven Ausfalls der Tierversuche. Hinsichtlich dieser letzten Sicherung sollten wir noch auf unerwartete Schwierigkeiten stoßen, welche uns ihre Abgabe nicht vor dem 4. Tage (25.V.) ermöglichten.



Es sei erlaubt, ehe ich auf unsere Tierversuche und ihren Ausfall eingehe, kurz noch auf das übrige, dem Kranken am 20. und 21. V. entnommene Material zu sprechen zu kommen. Vom Hafenarzt waren nachträglich noch durch Dr. Bohne am 20. V. bei dem Kranken entnommener Stuhl und Harn zur Untersuchung auf Pestbazillen zur Verfügung gestellt worden. Während der Harn an diesem, wie zwei späteren Tagen spezifische Keime nicht nachweisen ließ, fiel die Prüfung des Stuhls sowohl hier wie am 22. V. kulturell und im Tierversuch positiv aus. Die Zahl der Pestbakterien im Stuhl war ungemein hoch.

Wie erinnerlich, konnte weiterhin dem Kranken S. am 21. V. von uns gleichzeitig mit dem Drüsensaft etwas Blut zur Aussaat auf Platten entnommen werden. Auf letzteren entdeckten wir erst am 23. V., also 40 Stunden nach der Aussaat nicht sehr zahlreiche, ungemein zarte, einwandfreie Pestkolonien, die in Reinkultur gewonnen wurden. Da ein Abmessen der ausgesäten Blutmenge an Ort und Stelle nicht möglich gewesen war, bin ich nicht in der Lage, eine zuverlässige Angabe über die Menge der im Blut vorhandenen Pestkeime, auf den Kubikzentimeter berechnet, zu machen. Doch mag die Zahl sich immerhin, da etwa 2 Tropfen zur Aussaat gekommen sind, nach ein paar Tausenden im Kubikzentimeter Raum beziffern.

Vom 22. V. sodann liegen vom Kranken die herausgelöste Leistendrüse und Stuhlgang vor. In beiden Gegenständen sind durch Kultur und Tierversuch echte Pestbazillen gesichert worden. Auf die Einzelheiten einzugehen, werden uns die nun zur Besprechung gelangenden Tierversuche Gelegenheit geben.

Ich möchte vier Gesichtspunkte unterscheiden, von denen aus die sehr zahlreichen Tierimpfungen im Fall S., welche in drei Gruppen zerfallen, vorgenommen worden sind. Als erster steht der unmittelbar praktische da, die Schlußdiagnose „Pest“ durch Erzeugung positiver Pest-Impferkrankungen bei den Tieren zu stützen. Ich selbst ward, noch ehe dies entschieden war, in Hinblick auf das mannigfache hohe Interesse, das der Fall besaß und immer noch mehr gewann, wiederum zum Quarantänelazarett Groden entsandt, um weitere wissenschaftliche Untersuchungen, soweit sie sich aus der Lage der Dinge ergaben, anzustellen. Mit diesen Untersuchungen nun hängt die zweite Gruppe von Tierversuchen zusammen. Da die Möglichkeit der Tierhaltung an Ort und Stelle nicht vorlag, so mußte alles Material, das hierfür in Frage stand, in vorschriftsmäßiger Verpackung an unsere Hamburger Pestlaboratorien eingesandt werden. Für entsprechende Bearbeitung bin ich wiederum Hrn. Dr. Fromme sehr verpflichtet. Die letzte Gruppe von Tierimpfungen war erforderlich zur Prüfung, ob der Kranke, bei dem wir



doch nicht nur eine Septikämie, sondern auch eine reichliche Ausscheidung der Pestbazillen mit dem Stuhl in die Außenwelt festgestellt hatten, nach Wiedergenesung wirklich völlig frei von Keimen bzw. nicht mehr ansteckungsverdächtig sei. Ein vierter Gesichtspunkt schließlich, der sich uns erst im Laufe unserer Untersuchungen als verfolgenswert ergab, und welcher auf Tiere aller drei Gruppen Anwendung fand, war der, auf das Vorhandensein von Paratyphuskeimen zu fahnden, welche uns eine kurze Zeit lang mehreren der von S. entnommenen Materialien anzuhaften schienen. Wenn dieser Verdacht sich auch als unberechtigt herausstellte, so haben diese letzteren Untersuchungen doch so interessante Ergebnisse gezeitigt, daß sie an anderer Stelle eingehende Besprechung finden werden.

Ohne das übrige, uns für die Diagnosenstellung dienenden Tierversuche zu Gebote stehende Material (Stuhl und Harn des Kranken vom 20. V. und Stuhl vom 22. V.) irgendwie zu vernachlässigen, mußten wir natürlicherweise die Erzielung positiver Impferkrankungen bei Versuchstieren am schnellsten und eindeutigsten von dem am 22. V. von uns ausgelösten Buboteil erwarten.

Dies Material wurde geteilt; die eine Hälfte sofort im vorliegenden Zustande verarbeitet, die andere bei 35° C in Bouillon bebrütet, um eine möglichst günstige Anreicherung der in ihm enthaltenen Pestkeime zu erzielen. Als weder am nächsten Tage noch bis zum Morgen des übernächsten unsere Erwartungen, die Diagnose durch positiven Impfausfall bei dem oder jenem Tier bestätigt zu sehen, erfüllt wurden, griffen wir zur Beschleunigung auf das angereicherte Drüsenmaterial zurück. Dies war, als es zur Tierimpfung verwandt wurde, etwa 40 stündiger Bebrütung ausgesetzt gewesen. Die Arten der Inokulation waren in beiden Fällen die gleichen: Verreibungen des infizierten Gewebes auf der enthaarten Haut der Tiere, Einführung von kleineren Gewebestücken unter die Haut in eine Tasche, Einspritzung fallender Mengen einer durch Zerschaben des Gewebes in physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Drüsenaufschwemmung ins Unterhautbindegewebe, sowie in den Peritonealsack. Schließlich wurde noch eine der, nach 24 stündigem Wachstum zu einigen Tierimpfungen ausreichenden Agarkulturplatten des Drüsenstücks benutzt. Die hierunter folgende Übersicht über alle für das Drüsenstück in Frage kommenden Impftiere läßt Behandlung des Impfmaterials und gewählte Impfmethode jeweilig ersehen.

Nach Ausweis der nachstehenden Tabelle sind zum Zwecke der Sicherung unserer Diagnose allein durch, mit dem Drüsenstück im Zusammenhang stehendes Material 21 Tiere infiziert worden, eine Anzahl, wie sie in keinem unserer vorhergehenden positiven Pestfälle zu gleichem Zwecke nötig geworden ist. Von diesen 21 Tieren zeigen bei dem spontan er-



Fall S. Tabelle I.

Impfversuche mit Drüsenstück, ausgelöst am 22. V. 1907.

Tierimpfungen mit Drüsenstück vom 22. V. in unvorbehandeltem Zustande.

R. 7957	R. 7958	R. 7959	R 7960	R. 7961	R. 7962	Ms. 1015	Ms. 1016	Ms. 1017	Ms. 1018
22.V. 2·0 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück subkutan.	22.V. 1 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück subkutan.	22.V. 0·5 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück subkutan.	22.V. 1·0 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück intraperiton.	22.V. Drüsenstück Hauttasche	22. V. Drüsenstück kutan	22.V. 1 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück intraperiton.	22.V. 1·0 ccm Aufschwemmung vom Drüsenstück subkutan	22. V. Drüsenstück Hauttasche	22. V. Drüsenstück kutan
23.V. durch Chloroform getötet; path. Befund: verdächtig, bakt. Befund: negativ.	25. V. durch Chloroform getötet; path. Befund: verdächtig, bakt. Befund: **pos.**	15.VI. durch Chloroform getötet; path. Befund: negativ, bakt. Befund: negativ.	27. V. gestorben; path. Befund: *pos.*, bakt. Befund: **pos.**	24.V. durch Chloroform getötet; path. Bef.: verdächtig, bakt. Bef.: negativ.	23. V. gestorben; path. Bef.: verdächtig, bakt. Bef.: negativ.	23. V. durch Chloroform getötet; path. Befund: negativ, bakt. Befund; negativ.	25.V. durch Chlorof. get.; path. Bef.: **pos.** bakt. „ Pb., nicht isoliert, obwohl wahrscheinlich.	2. VI. gestorben; path. Bef.: negativ, bakt. Bef.: negativ.	13. VI. d. Chlorof. getötet; path. Bef.: verdächtig, bakt. Bef.: negativ.

Tierimpfungen mit bebrütetem Drüsenstück vom 22. V.						Tierimpfungen mit Agarkultur vom Drüsenstück v. 22. V.				
R. 7966	Ms. 1019	Ms. 1020	Ms. 1021	M. 699	M. 700	R. 7967	R. 7968	Ms. 1023	M. 696	M. 697
24. V. 2·0 ccm Aufschwem. v. angereich. Drüsenstück vom 22. V. intraperiton.	24. V. 2·0 ccm Aufschwem. v. angereich. Drüsenstück vom 22. V, intraperiton.	24.V. 2·0 ccm Aufschw. v. angereich. Drüsenst. vom 22.V. subkutan.	24. V. Aufschw. v. angereich. Drüsenst. Hauttasche	24.V. 0·5 ccm Aufschw. v. angereich. Drüsenst. intraperit.	24.V. 0·5 ccm Aufschw. v. angereich. Drüsenst. subkutan.	24.V. 1·0 ccm Aufschw. v. Agarkult.-platte vom 22. V. intraperit.	24.V. 1·0 ccm Aufschw. v. Agarkult.-platte vom 22.V. subkutan.	24.V. 1·0 ccm Aufschw. v. Agarkult.-platte vom 22.V. intraperit.	24.V. 0·5 ccm Aufschw. v. Agarkult.-platte vom 22. V. intraperit.	24.V. 0·5 ccm Aufschw. v. Agarkult.-platte vom 22.V. subkutan.
27. V. gestorben; path. Befund: *pos.*, bakt. Befund: **pos.**	25. V. gestorben; path. Befund: *pos.*, bakt. Befund: **pos.**	13. VI. d. Chlorof. getötet; path. Bef.: negativ, bakt. Bef.: negativ.	11. VI. d. Chlorof. getötet; path. Bef.: negativ, bakt. Bef.: negativ.	25. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**	23. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**	26. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**	26. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**	27. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**	25. V. gestorben; path. Bef.: verdächtig, bakt. Bef.: **pos.**	26. V. gestorben; path. Bef.: *pos.*, bakt. Bef.: **pos.**

folgten Tode bzw. nach ihrer Abtötung nur 11 Pestbefund. Bei der anderen Hälfte der Tiere wurden die für eine Pestinfektion charakteristischen histologischen und bakteriologischen Merkmale entweder völlig vermißt, oder es ist wenigstens vergeblich versucht worden, trotz einem bis zu gewissem Grade verdächtigen pathologischen Befund die zur Infektion verwandte Pestkultur aus den Organen wieder zu isolieren. Berücksichtigen wir die in der Tabelle gewählte Gruppierung nach der Beschaffenheit des verwandten Impfmaterials, so wird das Bild noch ungünstiger. Es ergibt sich dann, daß von den mit dem gleichen unbebrüteten Ausganggewebe behandelten zehn Ratten und Meerschweinchen nach spontanem Tode bzw. nach Abtötung nur zwei (also 20 Prozent) den einwandfreien Nachweis einer Pestinfektion erbringen ließen, von den sechs mit angereichertem Drüsengewebe geimpften: vier (66 Prozent), während an der, aus dem Drüsenstück gewonnenen Reinkultur alle fünf Impftiere mit Pestbefund zugrunde gehen (= 100 Prozent).

Unsere Zusammenstellung liefert gleichzeitig auch den Schlüssel für diese Erscheinung. Es liegt auf der Hand, daß von Gruppe 1 nach Gruppe 3 hin eine zunehmende Steigerung der Menge des einverleibten Virus stattfindet. Wie erinnerlich, machte das Drüsenstück bei der bakterioskopischen Beurteilung einen nahezu keimfreien Eindruck. Die verhältnismäßig geringe Zahl der Pestbazillen, die mit der unangereicherten Drüse den Impftieren übermittelt wurde, waren bei 80 Prozent der Tiere nicht imstande, eine tödliche Erkrankung auszulösen, ja nicht einmal überall makroskopisch auffallende Gewebeveränderungen zu bedingen. In Gruppe 2 ist die Zahl der Pestkeime, wie ausdrücklich auch durch Anfertigen mikroskopischer Kontrollpräparate festgestellt wurde, wesentlich vermehrt. Mit dieser Erhöhung der Impfmenge steigt auch die Zahl der positiven Ergebnisse. In Gruppe 3, wo die Menge des Impfstoffes so gut wie unendlich war, ist der Erfolg ein lückenloser.

Der Grund für ein derartiges Verhalten ist nicht nur in der geringen Tierpathogenität allein, sondern überhaupt in der niedrigen Virulenz des vorliegenden S.-Stammes zu suchen. Im Vergleich zu ihm haben wir ganz anders wirksame Pestkulturen in der Hand gehabt. Mallanah[1] berichtet z. B. über die Virulenz unseres Stammes Blagdon: „daß meist eine Platinöse von 2 mg feuchter Kulturmasse ausreicht, eine weiße Ratte von 200 grm in 24 Stunden zu töten, $^1/_{100}$ Öse tötet eine ebensolche in 3 Tagen, $^1/_{1000}$ Öse in 4 Tagen, $^1/_{10000}$ Öse in 6 Tagen.“ Auch die für Pestmaterial so charakteristische Art der Verimpfung durch Aufreiben auf die rasierte Haut, die uns in Fällen, wo virulente Stämme vorlagen,

[1] Mallanah, Über therapeutische Versuche mit einem Pestimpfstoff bei Versuchstieren. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1906. Abt. I. Bd. XLII. S. 471.



stets eine recht hohe Sicherheit geboten hat, versagte bei dem Drüsengewebe des S. vollständig. Sie scheint im ganzen nur zweimal bei von ihm stammendem Material gelungen zu sein. Das eine Mal handelte es sich um Stuhl, vom 21. V., das andere Mal um einen Rachenabstrich vom 27. V. Die zugehörigen Meerschweinchen, die spontan am 11. und 12. Tage nach der Infektion eingegangen waren, boten histologisch wie bakterioskopisch einen deutlichen, wenn auch nicht sehr ausgesprochenen Pestbefund. Die Gewinnung von Reinkulturen indes durch Verimpfung der Organe auf Nährböden schlug fehl, die Platten blieben steril.

Es ist das wohl bei der bestehenden Dürftigkeit des Stammes nicht allzu verwunderlich. Für den Stuhl des Kranken ist übrigens der Gehalt an reichlichen Pestbakterien für den übernächsten Tag sowohl durch die unmittelbare Plattenkultur, wie durch einen positiven Tierversuch erwiesen: Hinsichtlich des Rachenabstrichs aber sind wir leider allein auf das eine obenerwähnte Meerschweinchen angewiesen, da sonst weder von diesem Material, noch von ähnlichen Exkreten: Mandelabstrich, Smegma. Harnröhrensekret (tripperverdächtig) Kulturen oder Tierversuche für Pest positiv ausfielen. Ich trage gleichwohl in Hinblick auf den Tierbefund und die uns bekannte, geringe Lebensenergie des S.-Stammes kein Bedenken, das Vorhandensein von Pestbakterien in dem Rachentonsillensekret in unserem Falle als erwiesen anzunehmen. Dies um so weniger, als eine Pestseptikämie sowie die massenhafte Ausscheidung von Pestkeimen mit dem Stuhl für den Kranken einwandfrei festgestellt worden ist. In solchen Fällen von Pestseptikämie ist es aber, wie z. B. in dem Werk der Österreichischen Pestkommission nachzulesen ist, nichts Ungewöhnliches, daß ohne primären Halsbubo, vielmehr bei axillaren, und selbst inguinalen Primärbubonen im Rachen- und Mandelabstrich, ja sogar auf der Magenschleimhaut Pestbakterien nachgewiesen wurden. Die Folgerung, daß in unserem Falle somit die Ausscheidung von Pestbazillen durch die offenbar sekundär auf dem Blutwege infizierte Rachentonsille länger bestanden hätte, als das Vorhandensein von Pestkeimen im Blute selbst oder im primären Leistenbubo, bietet nichts Unmögliches.

Es könnte dagegen auffällig erscheinen, daß die mit dem Drüsenstück vom 22. V. kutan behandelten Tiere, welchen die Pestbakterien in oft bewährter Methode doch nahezu als Reinkultur aufgeimpft wurden, überleben, wohingegen die mit einem Gemisch von allerhand Rachen- und Mundkeimen bzw. Stuhlbakterien vermengten Pestkeime ihre Tiere zu Tode bringen. Hier darf man wohl an eine Mitbetätigung der Begleitbakterien denken, die in Form einer Art von Symbiose oder getrennter Neben- oder Nacheinanderwirkung einen verhängnisvollen Einfluß auf den kraftlosen Peststamm ausgeübt haben.

Es sind (leider) bisher darauf gerichtete experimentelle Untersuchungen von uns nicht ausgeführt worden. Über ein am 25. V. dem Kranken aus dem noch offenen Bubo entnommenes Drüsenstück, das neben Pestbazillen reichlich Staphylokokken beherbergte, ist sogar zu berichten, daß für dies Bakteriengemisch eine Virulenzzunahme nicht festzustellen war. Denn von 3 Ratten, 2 Meerschweinchen und 2 Mäusen, die von ihm in verschiedener Weise geimpft wurden, verendeten spontan nur eine Ratte und ein Meerschweinchen, beide subkutan behandelt. Die übrigen Tiere ließen, nach Abtötung, irgend welche auffällige, für Pest sprechende Veränderungen nicht erkennen. Wir verfügen indes über eine Reihe von Beobachtungen aus der vorliegenden wie späteren Zeit, in denen sich die Annahme eine Wirksamkeitbegünstigung bei Anwesenheit gewisser Fäulnisbakterien geradezu aufdrängt.

Übersehen wir die Gesamtzahl der im Falle S. zu Versuchen verwandten Impftiere — es sind ihrer 109 —, so fällt überall von neuem die verhältnismäßig geringe Sterblichkeit nach der Infektion auf. Dieselbe weicht sehr ab von den Ergebnissen, wie wir sie bei den meisten anderen Pestfällen, die allerdings Fälle von Rattenpest waren, erhalten haben. Bisher hat unter unseren 23 positiven Fällen nur ein einziger: Dampfer „Ashmore“ nach den Darlegungen, die sich bei Kister[1] finden, eine noch geringere Mortalität gehabt, indem von den acht Erstimpftieren nur eins, die mit der größten Menge Material geimpfte Ratte, einging. Und auch bei ihr spielte wahrscheinlich noch der bereits erwähnte Umstand eine Rolle, daß die Pestbazillen sehr stark mit Fäulniserregern vergesellschaftet waren. Die isolierte Reinkultur jedenfalls versagte auch weiterhin fast völlig.

Ich bin bei den vorstehenden Ausführungen schon mehrfach auch auf einiges andere Untersuchungsmaterial als das Drüsenstück vom 22. V. zu sprechen gekommen. Es erscheint daher nötig, nunmehr erst einen kurzen Überblick über das gesamte Material zu geben, was uns von dem Kranken zur Bearbeitung vorgelegen hat. Da infolge des kraftlosen Stammes die Untersuchungen teilweise sehr weitläufig wurden, ohne gleichwohl zu einem positiven Ziele zu führen, wird es dem Leser nicht von Interesse sein, die verschlungenen Pfade nachzuwandeln, die sich uns auf dem Gebiete der unmittelbaren Kultur, des Tierversuchs und der Reingewinnung von Stämmen durch Vermittelung des Tierkörpers im einzelnen Falle nötig erwiesen haben. Ich werde daher hier zunächst nur kurz Art des Materials und Tag der Entnahme und Bearbeitung zusammen-

[1] Kister, Schumacher, Trautmann, Kasuistische Mitteilungen zur Frage der Rattenpestdiagnose. *Centralbl. f. Bakteriologie.* 1906. Abt. I. Bd. XLI. S. 780.



stellen, mit der Hinzufügung, ob die Untersuchung ein positives oder negatives Ergebnis gezeitigt hat. Dagegen werden einige Tabellen im Anhang eine Gesamtübersicht über die mit dem untersuchten Material angestellten Tierversuche im einzelnen ermöglichen. Es sei bemerkt, daß in den allermeisten Fällen der Nachweis der Pesterreger außer im Tierversuch auch durch direkte Kultur angestrebt wurde.

Tabelle II.

Übersicht über das dem Steward S. entnommene pestverdächtige Material.

Nr.	Tag der Entnahme	Tag der Bearbeitung	Art des Materials	Ergebnis der Untersuchung
1	20. V.	21. V.	Harn	neg.
2	**20. V.**	**21. V.**	**Stuhl**	**pos.**
3	**21. V.**	**21. V.**	**Aspirierter Bubosaft**	**pos.**
4	**21. V.**	**21. V.**	**Venenblut**	**pos.**
5	**22. V.**	**22. V.**	**Bubostück**	**pos.**
6	**22. V.**	**22. V.**	**Stuhl**	**pos.**
7	**25. V.**	**25. V.**	**Bubostück**	**pos.**
8	25. V.	25. V.	Blutkuchen	neg.
9	25. V.	25. V.	Harn	neg.
10	27. V.	27. V.	Bubostück	neg.
11	27. V.	27. V.	Stuhl	neg.
12	27. V.	27. V.	Mandelabstrich	neg.
13	**27. V.**	**27. V.**	**Rachenabstrich**	**pos.**
14	27. V.	27. V.	Harnröhrensekret	neg.
15	27. V.	27. V.	Smegma	neg.
16	27. V.	27. V.	Urin	neg.
17	27. V.	27. V.	Blut	neg.
18	28. V.	28. V.	Blut	neg.
19	5. VI.	6. VI.	Bubo-Mundsekret	neg.
20	6. VI.	6. VI.	„ „	neg.
21	7. VI.	8. VI.	„ „	neg.
22	8. VI.	9. VI.	Blut	neg.
23	8. VI.	9. VI.	Rachenabstrich	neg.
24	8. VI.	9. VI.	Mandelabstrich	neg.
25	8. VI.	9. VI.	Stuhl	neg.

Die in der vorstehenden Übersicht aufgeführten Untersuchungsgegenstände gehören von Nr. 1 bis 6 zu denen, die im Interesse einer Diagnosenstellung eingesandt bzw. entnommen wurden. Nr. 7 bis 18 wurden während meines zweiten Aufenthaltes im Quarantänelazarett entnommen und, soweit Kulturverfahren und Mikroskopie in Betracht kamen, gleich an Ort und Stelle verarbeitet, während zum Zwecke des Tierversuches identisches Material ins Hygienische Institut nach Hamburg gesandt wurde. Der Rest der oben angeführten Untersuchungsgegenstände Nr. 19 bis 25

schließlich wurde, wie bereits früher bemerkt, unter dem Gesichtspunkte geprüft, ob der Genesende noch weiter eine Gefahr für seine Mitmenschen durch etwaige Verstreuung von Keimen darstellte. Wir finden daher hier wiederum dieselben Materialien (das Bubowundsekret in 3 maliger Wiederholung), welches sich bei den Erstuntersuchungen als pestinfiziert ergeben hatte.

Gehen wir nun in Kürze auf das Ergebnis der Untersuchungen ein, so ist festzustellen, daß bis auf den Harn sämtliches, uns anfänglich zur Diagnosenstellung zur Verfügung gewesene Material Pestbakterien enthalten hat. In dem Augenblick, wo unsere bakteriologischen Prüfungen begannen, hat bei dem Kranken nachweislich eine Pestseptikämie bestanden. Ob indessen die Ausscheidung von Pestkeimen mit dem Stuhl, welche für den 20. und 22. V. gesichert ist, der bekannten Absonderung von Pestbazillen durch drüsige Organe in Schleimhäuten usw. gleichgestellt werden muß, oder ob sie auf Rechnung einer primären Darmpest zu setzen ist, muß mangels der Möglichkeit einer Inaugenscheinnahme des Darmzuges offen gelassen werden. Wir werden auf diesen Punkt später nochmals zurückzukommen haben. Als auffallend sodann darf bezeichnet werden, daß der Nachweis spezifischer Krankheitserreger im Harn nicht gelungen ist. Die Arbeiten der deutschen und österreichischen Pestkommission haben uns gelehrt, daß die Niere häufig Sitz örtlicher Pesterkrankungen ist, und daß die Absonderung von Pestbazillen mit dem Harn durchaus eine geläufige Erscheinung darstellt. Eine klare Einsicht in die bei unserem Falle obwaltenden Verhältnisse wird uns wiederum durch den Umstand unmöglich gemacht, daß die fraglichen Organe nicht Gegenstand pathologisch-anatomischer Untersuchung geworden sind. Es verdient aber betont zu werden, daß der uns am 1. Tage zur Prüfung stehende Harn vom 20. V. nicht mehr frisch war; daß also möglicherweise anfänglich vorhandene Pestkeime durch bakterielle und chemische Schädlichkeiten (ammoniakalische Gärung) hätte zerstört oder wenigstens so stark geschwächt sein können, daß sie auch im Tierversuch nicht mehr ihre Wirkung zu entfalten vermochten. Für die Harnproben vom 25. und 27. V. werden wir dagegen derartige Erklärungsmöglichkeiten nicht heranziehen können. Hier wurde der Urin mit einem Katheter entnommen und sofort verarbeitet. Nach Ausfall unserer Untersuchungen darf als gewiß angenommen werden, daß jedenfalls an diesen Tagen mit dem Harn des Kranken Pestbazillen nicht mehr zur Ausscheidung gelangten.

Am 25. V. wurde auch das Blut bereits wieder steril gefunden, während der Bubo noch spärliche im Mikroskop und durch die Kultur zwar nicht mehr, wohl aber vermittelst des Tierversuches zu ermittelnde



Pestkeime enthielt. Vom 27. V. an werden sodann die Pesterreger auch im Bubo dauernd vermißt; ebensowenig sind sie durch irgend welche unserer Untersuchungsmethoden, außer in den bereits genannten Materialien im Stuhl, Mandelabstrich, Smegma und Harnröhrensekret deutlich zu machen. Daß sie zu dieser Zeit trotzdem aber noch nicht völlig aus dem Körper des Kranken verschwunden waren, beweist der am 27. V. entnommene Rachenabstrich, zu dessen positivem Untersuchungsergebnis bereits oben Stellung genommen worden ist. Es kann aus ihm wohl mit großer Wahrscheinlichkeit der Schluß gezogen werden, daß die, offenbar durch die stattgehabte Blutinfektion gesetzte sekundäre Infizierung der Rachentonsille noch ein paar Tage länger bestehen und wirksam blieb, als die Blutverseuchung selbst. Für letztere ist das Datum der Überwindung vermöge der am 25., 27. und 28. V. angestellten, negativ verlaufenen Untersuchungen mit Sicherheit vor den Morgen des 25. V. zu legen.

Lorey hat bereits oben dargelegt, daß dem Kranken am 25. V. abends 6 Uhr eine Injektion von 40·0 ccm Pestheilserum gemacht worden ist. Es handelt sich hier um das alljährlich vom hygienischen Institut für einen etwaigen Notfall frisch bezogene flüssige „Serum antipesteux“ des Pasteurschen Instituts in Paris. Gaffky und seine Mitarbeiter konnten gelegentlich der Epidemie in Bombay laut ihres Kommissionsberichtes greifbar sichere Erfolge durch Injektion von Pariser Serum beim kranken Menschen nicht beobachten. Hingegen schrieben sie ihm im Affenversuch nicht nur eine unbezweifelbare Schutzwirkung, sondern bei frühzeitiger Anwendung (bis 24 Stunden nach der Infektion) auch „deutliche Heilwirkung“ zu. Desgleichen äußern sich Kossel und Frosch über den Heilwert des Pariser Serums bei den Pestkranken in Oporto (1899) recht zurückhaltend. Auch die neueren einschlägigen Versuche von Kolle, Otto, Hetsch u. a. m. sind äußerst vorsichtig in ihrer Bewertung der Schutz- und Heilkraft des Pariser Immunserums, selbst hinsichtlich infizierter Tiere. Schon zur Erreichung eines Schutzes werden mindestens 100·0 ccm Serum verlangt, während unser Kranker im ganzen bloß 40·0 ccm Serum erhalten hat.

Suchen wir nunmehr Klarheit darüber zu erlangen, welche Einwirkung die unterm 25. V. vorgenommene Injektion auf Bakteriengehalt und Befinden unseres Kranken gezeitigt haben könnte, so drängt sich der Schluß auf, daß nach Ausweis unserer Untersuchungen die eigenen Abwehrkräfte des Patienten bereits vor unserem Eingriff im wesentlichen die feindlichen Mächte überwunden hatten. Da aber ein nachfolgender dauernder Fieberabfall unleugbar ist und deshalb möglicherweise doch in Hinblick auf die spezifische Erkrankung mit der Einspritzung in Zu-

sammenhang gebracht werden darf, so würde an das Fortbestehen einer oder mehrerer Bakterienherde zu denken sein. Als einen solchen dürften wir dann wohl die Rachentonsille, welche noch am 27. V. Pestbakterien ausschied, betrachten. Es sei indes nochmals betont, daß diese Ausführungen mit allem Vorbehalt nur der Vollständigkeit wegen gemacht werden. Ob etwa der breiten Eröffnung des Bubos eine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes zuzuschreiben sei, muß dahingestellt bleiben.

Die Bearbeitung von Blutungen, Pusteln, Karbunkeln o. a. m. hat sich wegen ihres Nichtauftretens leider erübrigen müssen. Was aber namentlich zu bedauern ist, ist, daß der Fall so gar nicht die erhoffte Gelegenheit geboten hat, epidemiologische Untersuchungen anzustellen. Unsere in den letzten Jahren, namentlich für Typhus gewonnenen reichen Erfahrungen über Sitz und Verstreuungsweise der Krankheitskeime bei Genesenden und sogenannten Keimträgern hätte dann unter Berücksichtigung der Eigenart der Pesterkrankung vielleicht wertvolle Aufschlüsse und Bereicherungen auf dem verwandten Gebiet der Pest erfahren können. Daß dies nicht gelungen, liegt aber nicht allein an dem völlig atypischen, milden Verlauf der Erkrankung, sondern ist auch der bekannten Abschwächung des im Spiele seienden Peststammes zuzuschreiben. Meine Versuche, im Smegma, Pestbakterien zu finden, was unter anderem die besonders häufige Infektion der Schenkelbeugendrüsen hätte erklären und dann auch für die Keimträgerfrage hätte von Wichtigkeit sein können, sind in dem vorliegenden Fall mißglückt.

Hinsichtlich der Nachuntersuchungen kann ich mich kurz fassen. Sie sind samt und sonders negativ ausgefallen; die 8 bis 10 Tage nach der Impfung abgetöteten Probetiere ließen nicht die leisesten Zeichen einer Pestinfektion gewahren. Auch eine 24 stündige Bebrütung der steril entnommenen Organe der Tiere mit nachheriger Aussaat auf künstliche Nährböden brachte nirgends mehr Pestkolonien zum Auswachsen. So durfte demnach am 19. V. die Untersuchung des Falles als abgeschlossen und endgültig negativ bezeichnet werden. Am 10. VII. wurde der Steward S. nach 54 tägiger Beobachtung wieder auf freien Fuß gesetzt.

Einer Ausnutzung unseres so seltenen Falles auch auf serologischem Gebiete haben sich leider Schwierigkeiten in den Weg gelegt, die völlig nicht behoben worden sind. Hinsichtlich der Agglutination freilich ist kein Zweifel, daß dieselbe vorhanden war. Durch mehrfach angestellte Widalproben ist sicher festgestellt worden, daß am 28. V., d. i. am 11. Tage nach Erkrankung, eine spezifische Agglutination bis 1:40 bestand. Darüber



hinaus hat das Krankenserum nicht mehr gewirkt.[1] Normales Menschenserum versagte gegenüber unserer Hypatiatestkultur bereits bei Verdünnung von 1:10.

Dieser Agglutinationsbefund deckt sich in bemerkenswerter Weise mit den Erfahrungen der deutschen Pestkommission, welche berichtet: „daß von 15 untersuchten zweifellosen Pestfällen nur 11 die Serumreaktion ergeben haben. Auch bei positiven Fällen war meistens die Reaktion schwach ausgeprägt; nur bei fünf Fällen erwiesen sich stärkere Verdünnungen des Serums (1:20 bis 1:40 und darüber hinaus) noch als wirksam. Die Schwere der vorangegangenen Erkrankung stand in keinem Zusammenhange mit dem Grade der agglutinierenden Wirkung; der sehr schwere Fall Nr. 10 ergab ein negatives Resultat, während zufällig die stärkste positive Reaktion bei dem leichten Falle Nr. 12 gefunden wurde. Die Reaktion kann schon gegen den 9. Krankheitstag eingetreten und anderseits sich bis mindestens in die 8. Krankheitswoche, wahrscheinlich aber noch länger erhalten."

Die deutschen Gelehrten schließen hieran dann die Folgerung: „Der Serumdiagnostik bei der Pest kommt daher keine absolute Bedeutung zu. Ihr Fehlen ist nicht gegen die Diagnose Pest zu verwerten, ihr positiver Ausfall ist bei der Wirkungslosigkeit normaler Sera dagegen ein sehr wichtiges Kriterium für die Annahme einer überstandenen Pesterkrankung."

Wertvoller noch war, zu prüfen, ob sich in dem Blute des Kranken bakterizide Stoffe gebildet hätten, da mir meine ausgedehnten Prüfungen gezeitigt haben, daß man bei Ratten mit der Untersuchung auf Bakteriolysine gegenüber der Agglutinationsprobe das schärfere Reagenz wählt.[2] Trotz zweimaliger Versuche mit dem Blute des Kranken vom 25. und 28. V. bin ich zu keinem befriedigenden Ergebnis gelangt. Unter der Wahl der von Neisser und Wechsberg angegebenen Methode schien zwar das Patientenserum eine ausgesprochene Bakterizidie zu besitzen. Die Kontrollen aber taten dar, daß dieser Ausfall nicht spezifisch sei, sondern auf mangelhafter Entwicklung der Pestkultur als Folge der gewählten Anordnung beruhe. Ich wählte daher das nächste Mal statt des Gusses von Gelatine- und Agarplatten den Oberflächenausstrich auf Agar, was vorteilhafter zu sein scheint, ließ aber die Einwirkungszeit von 3 Stunden bestehen. Diesmal erreichte ich selbst bei 0·2 Serum anscheinend keine Beeinflussung der eingesäten S.-Kultur, während die

[1] Ein mit dem Serum vom 21. V. angestellter Widal ergab eine Beeinflussung von Pestbakterien bis zur Verdünnung von 1 : 12600. Hier muß ein nicht näher ermittelter Versuchsfehler obgewaltet haben, die späteren Prüfungen zeigen nicht über 1 : 40.

[2] Für den Menschen bestehen bekanntlich hierüber widersprechende Mitteilungen.



gleichzeitig verwandte Hypatiakultur wiederum Wachstumsschwierigkeiten machte. Ob die S.-Kultur etwa noch immunisiert, ob ihr ictus immunisatorius beim Kranken zu unbedeutend gewesen war, oder was sonst für Gründe des Mißlingens vorlagen, muß leider dahinstehen.[1] Der Nachweis von Antistoffen auf dem Wege der Komplementbindung, sowie die Prüfung des opsonischen Index ist bei den, unsere Zeit sehr in Anspruch nehmenden Untersuchungen in Hinblick auf ihren fraglichen Wert bei Bakterienkulturen und die offenbar überhaupt nur gering entwickelte Ausbildung von Antikörpern im Blute des S. nicht unternommen worden.

Wenn es erlaubt ist, am Schlusse der Darstellung des Pestfalles „S." noch ein paar epikritische Bemerkungen zu machen, so muß von vornherein nochmals darauf hingewiesen werden, daß eigentlich alles zusammen gekommen ist, was den Fall zu einem unklaren und schwer zu bearbeitenden gestalten konnte. Weder anfangs noch späterhin war der klinische Verlauf derartig, daß er mit Notwendigkeit auf Pest gedeutet hätte. Wäre die bakteriologische Untersuchung nicht zu Hilfe gekommen, der Kliniker hätte vor einem Rätsel gestanden. Aber auch dem Bakteriologen wurde, sobald er über die einfache Diagnosenstellung hinaus den Fall allgemein bakteriologisch bearbeiten wollte, die Forschung erschwert und teilweise ergebnislos gemacht, eben durch das Ausbleiben einer Reihe von Erscheinungen (Blutungen, Pustel- und Karbunkelbildung, Drüsenschwellung usw.), an die er weitere aufklärende Untersuchungen hätte anknüpfen können. Das ihm an Se- und Exkreten zugängliche Material genügte vollauf zur Stellung der Diagnose, war aber zur Gewinnung etwaiger neuer Gesichtspunkte leider nicht geschaffen. Darüber hinaus war der vorliegende Peststamm so in seinen Lebenseigenschaften abgeschwächt, daß er sich verschiedentlich im Tierversuch und auf Kulturmedien nicht zu Geltung und Wachstum bringen konnte.

Da der Fall nicht zur Sektion gekommen ist, somit eine makroskopische und histologische Begutachtung des Lymphgefäßsystems sowie anderer Innenorgane nicht möglich war, so kann der Sitz des Primärbubos nicht mit Sicherheit angegeben, sondern nur mehr oder minder wahrscheinlich gemacht werden. Für die nächstliegende Auffassung, daß die Pestinfektion sich in der linken Leistengegend zuerst lokalisiert habe, dürften die meisten Gründe geltend zu machen sein. Hier lag, was freilich auch für einen Sekundärbubo gelten könnte, die weitaus stärkste, dem Untersucher deutlich werdende Drüsenschwellung, die noch während

[1] Gewiß scheint mir aber, daß die Technik der Untersuchung bei Pest nicht so bequem und sicher ist, wie etwa beim Typhus. Die langsame Entwicklung der Pestkulturen muß jedenfalls auch sorgfältige Berücksichtigung erfahren.



der Beobachtung zugenommen hat. Hier allein auch wurden von Anfang an, soweit Drüsen in Frage kommen, Schmerzen geklagt. Hier wurden sodann nur spärliche Pestbakterien, und diese vielfach in Entartungsformen aufgefunden, was als Zeichen einer bereits in der Rückbildung befindlichen Drüsenerkrankung, wie es für einen Primärbubo am besten zutrifft, aufgefaßt werden kann. Auch die allerdings nur wenig beweisfähigen histologischen Untersuchungen des Bubostückchens vom 25. V. könnten mit in diesem Sinne verwertet werden. Schließlich erscheint nicht ausgeschlossen, daß die Schmerzen, die der Kranke während der nächsten Tage auf der linken Brustseite nach dem Rückgrat zu angab, den Ausdruck einer Fortleitung der Infektion vom linken Leistenbubo zu dem abdominalen Lymphsystem dargestellt hätten. Daß hier natürlich ebenso gut die Fortleitung der Infektion von einem anderswo gelegenen Primärbubo, oder überhaupt Schmerzen völlig andersartiger Herkunft vorgelegen haben können, bleibt mir völlig bewußt. Nicht ohne Bedeutung aber ist, daß die Lungen selber dauernd gesund geblieben sind.

Sprechen so eine Reihe Gründe für die Lokalisierung des primären Bubos in der linken Leistengegend, so wüßte ich keinen, der zwingend einen anderen Sitz erheischte. Immerhin wäre ein solcher nicht ganz undenkbar. Wir sahen, daß der Kranke zeitweilig sehr reichliche Pestbakterien mit dem Darminhalt ausschied. Ob hier primäre Darmpest, ob bloße Schleimhautausscheidung der Krankheitskeime, ob schließlich mechanische Ausstoßung von durch Verschlucken zugeführten Pestbazillen vorlag, ist, wie gesagt, nicht auszumachen. Bedeutsam ist, daß, als der Kranke zur Beobachtung kam, heftige Durchfälle bestanden hatten. Die Umstände aber, daß Elemente, welche auf eine Zerstörung des Darmgewebes deuten, von Lorey nicht gefunden wurden, sowie daß die Durchfälle sofort geregelter Diät wichen, dürften das Bestehen einer ernstlichen Darmerkrankung wenig wahrscheinlich machen. In dem Bericht der deutschen Kommissionen finden wir für die Pesterkrankungen in Bombay (1897) und Oporto (1899) Durchfälle auch als durchaus nicht seltene Komplikation bei Drüsenpest angegeben. Ebenso äußern Albrecht und Ghon die Ansicht, es sei außer Zweifel, „daß in den Fäces der Fälle mit Allgemeininfektion (letztere war in unserem Falle S. ja vorhanden) Pestbazillen vorhanden sein müßten, deshalb, weil solche — wie wir nachgewiesen hatten — häufig mit der Galle ausgeschieden wurden und weil im Darmtraktus sich sehr häufig zahlreiche Blutungen in solchen Fällen vorfanden, die immer mehr oder weniger reichlich Pestbazillen zeigten, abgesehen von den Fällen, in denen auch das adenoide Gewebe des Darmtraktus geringer oder stärker affiziert erschien.“ Einen sicheren Fall von primärer Darmpest haben dagegen beim Menschen weder die deutsche



noch die österreichische Kommission in Indien, noch Frosch und Kossel in Portugal ausfindig machen können. Es ist das recht bemerkenswert, da bekanntlich Freßinfektionen vom Darme aus bei Ratten mit Sicherheit festgestellt sind. Wie immer der Fall aber auch hier liege, so ist allein schon darin, daß bei unserem Kranken die Pestkeime in so reicher Zahl im Stuhle vorkamen, daß ihr mikroskopischer und kultureller Nachweis fast spielend gelang, eine seltene Tatsache von hohem wissenschaftlichen Interesse zu erblicken. Mit ihr steht der zu jeder Zeit mißglückte Versuch des Nachweises von Pestbakterien im Harn in bemerkenswertem Gegensatz.

Gegen die Annahme, es könnte sich um verschluckte Pestbakterien handeln, ließe sich mancherlei geltend machen. Es müßte ein sehr massenhaftes Verschlucken stattgefunden haben, wogegen einigermaßen die bakterioskopische Sputumuntersuchung spricht. Ferner wäre in solchem Falle wohl ein starkes Absterben und Überwuchertwerden der Pestbazillen im Magen-Darmrohr zu erwarten. Die Kultur und der Tierversuch des Stuhles vom 22. V. erweisen indes, daß die Zahl der an diesem Tage mit dem Stuhl ausgeschiedenen lebensfähigen Pestbakterien ungemein groß gewesen ist. Es kann auf der anderen Seite nicht die Möglichkeit des Verschluckens von Pestbazillen geleugnet werden, denn wir erinnern uns, daß gerade bei der Rachentonsille am allerspätesten noch (27. V.) die Ausscheidung spezifischer Bakterien erwiesen erscheint. Diese letztere aber als Primärlokalisation der Erkrankung aufzufassen, würde infolge des völligen Mangels verdächtiger Begleiterscheinungen am Drüsenapparat des Kopfes, des Halses und der Brust und der hierdurch entsprechend den anatomischen örtlichen Verhältnissen bedingten Folgeerscheinungen schwer möglich sein. Solche Fälle führen im übrigen fast ausnahmelos zum Tode. Lorey hatte bei örtlicher Besichtigung dagegen nur leichte Wulstung, Rötung und Glanz feststellen können. Die Erkrankung der Rachentonsille muß somit, wie wahrscheinlich die einer Reihe weiterer Organe, sekundär auf dem Blutwege als Pestmetastasenbildung stattgefunden haben, für welche Annahme wir in den Berichten über die Pest in Bombay (1897) reichlich Belege finden. Die Drüsenschwellungen in den Achselhöhlen der Kranken schließlich sind während der ganzen Dauer der Behandlung, wie im klinischen Bericht erwähnt, unvergrößert und ohne Schmerzempfindung geblieben, dürften demnach anderer Ursache gewesen sein. Nach Ausschluß anderer Möglichkeiten sind wir also gezwungen, die Schwellung der linken Leistendrüse, die sonst auch kaum eine einfache Erklärung finden könnte, als den Primärbubo der Pesterkrankung des S. aufzufassen.

Mit der Annahme des Inguinalbubos als anfänglichen Krankheits-



sitzes ist auch der Ort der Übertragung des Pestvirus mit größter Wahrscheinlichkeit auf die untere Körperhälfte verlegt. Insektenstiche, Kratzwunden oder Verletzungen waren an der sehr feinen Haut der Beine und des Unterleibes nicht feststellbar. Die Lymphbahnen des Penis ließen Anschwellungen nicht erkennen. Damit ist aber eine Übertragung von diesem aus keineswegs ausgeschlossen. Denn es ist ja für Pest geradezu charakteristisch, daß sie die zuführenden Lymphbahnen bis zum Punkte der ersten Drüseninfektion ohne deutliche Veränderung läßt. Zwar sind Gonokokken im Sekretausstrich wahrgenommen worden, doch wäre möglich, daß es sich gleichzeitig mit um Pestpolformen gehandelt hätte. Ist somit der Weg der Infektion immerhin noch unaufgeklärt, so bestehen für unseren Kranken wenigstens über die Gelegenheiten der Ansteckung geringere Zweifel. Der Kranke hat selbst angegeben, zahlreiche frischtote Ratten während der Fahrt über Bord geworfen zu haben. Es ist höchst wahrscheinlich, daß es sich hierbei um pestinfizierte Tiere gehandelt habe. Darüber hinaus hat er, wenn auch erst nach langem Widerstreben zugestanden, daß er sowohl die, einige Tage vor seiner Erkrankung verstorbenen Genossen gepflegt habe, wie auch, daß die Pflege im Hinterschiff, wohin einer der Kranken verlegt worden war, in der Nähe seiner Wohnkammer von ihm ausgeübt worden sei. Schließlich hat er bei Überbordwerfen der Leiche des einen der beiden Verstorbenen mitgeholfen. Bei welcher dieser Gelegenheiten sich S. den Keim seiner Erkrankung holte, bleibt offen.

Über die Krankheit der beiden anderen Volksgenossen, welche, wie erwähnt, am 12. und 15. V. zu Tode kamen, ist völlig Sicheres nicht auszusagen. Namentlich aber der eine Fall, der scheinbar als akute Lungenerkrankung verlief, ist natürlich dringend verdächtig auf Lungenpest. Da die Krankheit erst 28 Tage nach Verlassen des letzten südamerikanischen Hafens zum Ausbruch kam, ist nach der Dauer der Inkubation bei Pest an eine Übertragung des Virus durch einen Menschen so lange nicht zu denken, als wir klare Beweise für Keimträger oder andere Konservierung des Virus in Händen haben. Zurzeit fehlen uns solche noch und wir sind genötigt anzunehmen, daß die Seuche in Südamerika unter die Ratten des Dampfers eingeschleppt sei und unter diesen sich fortgepflanzt, und so irgendwie Veranlassung zur Erkrankung der beiden Schwarzen aus der Mannschaft gegeben habe. Die Annahme, die Infektion der beiden sei in St. Vincent oder Las Palmas erfolgt, hat angesichts der Seuchenfreiheit dieser Häfen und des auffälligen Rattensterbens an Bord kurz nach Verlassen des bekanntermaßen stark pestverseuchten La Platagebietes, wenig Wahrscheinlichkeit für sich.

Wir sind hiermit auf die Ratten des Dampfers Wharfedale zu sprechen

gekommen und es sei erlaubt, ihnen noch ein paar Worte zu widmen. Die genaue Untersuchung sämtlicher von dem Dampfer nach der Nocht-Giemsa-Gasung eingelieferten Rattenkadaver hat bei keiner derselben Anzeichen einer abgelaufenen Pestinfektion feststellen lassen. Wie in unserem Schlußbericht aber ausdrücklich hervorgehoben wird, kann daraus nicht gefolgert werden, daß keines der Tiere einer Pestinfektion erlegen sei. Die Fäulnis war vielfach so hochgradig, daß jedes Urteil unmöglich wurde. Nach den eingehenden Untersuchungen Kisters und Schumachers führt in solchen Fällen auch der Tierversuch nicht zum Ziele. Es scheint auf der anderen Seite während der Fahrt ein sehr starkes Rattensterben an Bord geherrscht zu haben; denn der Kranke gab, obwohl er anfangs jede Auskunft unwillig verweigerte, nach und nach immer mehr über Bord geworfene Kadaver zu. Es mögen ihrer hiernach hundert und mehr gewesen sein. Wir haben bei unseren Untersuchungen jedenfalls frischtote Ratten vom Dampfer Wharfedale nicht zu Gesicht bekommen, was immerhin dafür verwertet werden kann, daß die Seuche unter den Tieren zur Zeit der Einfahrt des Schiffes in die Elbe bereits erloschen gewesen sei.

In der Anlage folgen die Übersichten über die Tierversuche.

Literatur.

Weichselbaum, Albrecht, Ghon, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1899. XII.

Bericht der deutschen Pestkommission.

Bericht der österreich. Pestkommission.

Reiche, Zur Klinik der 1889 in Oporto beobachteten Pesterkrankungen. *Münch. med. Wochenschrift.* 1900. Jahr. XLVII.

Kolle, Die Pest. *Deutsche Klinik.* Bd. II.

Frosch und Kossel, Über die Pest in Oporto. *Klin. Jahrbuch.* Bd. VII.

Kossel und Frosch, Über die Pest in Oporto. *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XVII.

Vagedes, Über die Pest in Oporto. *Ebenda.*

Dieudonné, Pest. *Handbuch der pathog. Mikroorganismen* von Kolle und Wassermann. Bd. II.

Sticker, *Handbuch der prakt. Medizin* von Ebstein u. Schwalbe. Bd. IV, 1.

Musehold, Die Pest und ihre Bekämpfung. *Bibliothek* von Coler. Bd. VIII.

Anweisung zur Bekämpfung der Pest. Amtliche Ausgabe.

Scheube, *Die Krankheiten der warmen Länder.*

Trautmann, Bakterien der Paratyphusgruppe als Rattenschädlinge u. Rattenvertilger. *Diese Zeitschrift.* Bd. LIV.

Kolle und Otto, Untersuchungen über Pestimmunität. *Ebenda.* Bd. XLV.

Kolle, Hetsch und Otto, Weitere Untersuchungen über Pest. *Ebenda.* Bd. XLVIII.

Kister und Schumacher, Untersuchung von pestverdächtigen Ratten aus in Hamburg eingelaufenen Schiffen. *Ebenda.* Bd. LI.



Ratten.

Lfd. Nr.	Tiernummer (Ratte)	Tag der Impfung	Art der Impfung	Art des Materials	Gestorben oder getötet	Tag der Sektion	Befund für Pest	
							histolog.	bakteriol.
1	7946	21. V.	subkutan	Urin vom 20. V.	gestorben	23. V.	verdächtig	negativ
2	7947	„	„	desgl.	„	22. V.	negativ	„
3	7957	22. V.	„	Drüsenstückaufschwemmung vom 22. V.	getötet	23. V.	verdächtig	„
4	7958	„	„	desgl.	„	25. V.	„	positiv
5	7959	„	„	„	„	15. VI.	negativ	negativ
6	7960	„	intraperit.	„	gestorben	27. V.	positiv	positiv
7	7961	„	Hauttasche	„	getötet	24. V.	verdächtig	negativ
8	7962	„	kutan	„	gestorben	23. V.	„	„
9	7966	24. V.	intraperit.	angereichert vom 22. V.	„	27. V.	positiv	positiv
10	7967	„	„	Kultur auf Agarplatte v. 22. V. v. Drüsenst.	„	26. V.	„	„
11	7968	„	subkutan	desgl.	„	„	„	„
12	7969	„	„	in Galle angereicherte Blutkuchen v. 22. V.	„	25. V.	„	negativ
13	7970	„	intraperit.	desgl.	getötet	11. VI.	negativ	„
14	7971	„	Hauttasche	„	„	15. VI.	„	„
15	7972	„	subkutan	Stuhl v 22. V	„	11. VI.	verdächtig	„
16	7978	25. V.	„	Organaufschwemmung von Maus 696	gestorben	27. V.	positiv	positiv
17	7979	„	gefüttert	gefüttert mit Organaufschw. v. Maus 699	„	5. VI.	verdächtig	„
18	7980	„	subkutan	Organaufschwemmung v. Maus 696	„	29. V.	positiv	„
19	7981	„	Hauttasche	Organstücke von Maus 696	getötet	14. VI.	negativ	negativ
20	7986	„	subkutan	Organaufschwemmung von Maus 699	gestorben	27. V.	positiv	positiv
21	7987	„	„	Kulturaufschwemg. (v. Drüsensaft 21. V.)	„	„	„	„



Ratten. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Tier-nummer (Ratte)	Tag der Impfung	Art der Impfung	Art des Materials	Gestorben oder getötet	Tag der Sektion	Befund für Pest histolog.	Befund für Pest bakteriol.
22	7988	25. V.	subkutan	Kulturaufschwemg. (v. Drüsensaft v. 21. V.)	gestorben	3. VI.	verdächtig	positiv
23	7989	„	gefüttert	Organe von Maus 1019 gefüttert	„	30. V.	positiv	„
24	7990	„	subkutan	exstirp. Leistendrüsenstück v. 25. V.	„	„	verdächtig	„
25	7991	„	Hauttasche	Drüsenstück v. 25. V.	getötet	15. VI.	negativ	negativ
26	7992	„	kutan	desgl.	„	„	„	„
27	7993	„	subkutan	Urin v. 255	„	„	„	„
28	7994	„	„	Blutkuchenaufschwemmung v. 25. V.	„	14. VI.	„	„
29	7995	26. V.	gefüttert	Gefüttert mit Kad.-R. 7968	„	18. VI.	verdächtig	„
30	8006	27. V.	kutan	Stuhl v. 27. V.	„	7. VI.	negativ	„
31	8007	„	subkutan	Drüsenaufschwemmung v. 27. V.	„	29. V.	„	„
32	8008	„	kutan	Drüsenstück v. 27. V.	„	18. VI.	„	„
33	8048	29. V.	subkutan	Reinkultur von Drüsenstück v. 22. V.	gestorben	2. VI.	positiv	positiv
34	8049	„	„	desgl.	„	1. VI.	„	„
35	8112	4. VI.	„	„	getötet	6. VI.	verdächtig	„
36	8131	6. VI.	„	Wundsekret v. 5. VI. 07	„	15. VI.	fraglich	negativ
37	8161	„	„	„ 6. „	„	„	negativ	„
38	8177	8. VI.	„	„ 7. „	„	16. VI.	„	„
39	8178	„	„	Stuhlaufschwemmung v. 7. VI.	„	„	„	„
40	8201	9. VI.	„	Mandelabstrichaufschwemmung v. 8. VI.	„	„	„	„
41	8202	„	„	Rachenabstrichaufschwemmung v. 8. VI.	„	„	„	„
42	8203	„	„	Stuhlaufschwemmung v. 8. VI.	gestorben	15. VI.	„	„

Mäuse.

Lfd. Nr.	Tier-Nr. (Mäuse)	Tag der Impfung	Art der Impfung	Art des Materials	Gestorben oder getötet	Tag der Sektion	Befund für Pest histolog.	Befund für Pest bakteriol.
1	696	24. V.	intraperit.	Aufschwemmung von exc. Drüsenstück v. 22. V. Agarplatte	gestorben	25. V.	verdächtig	positiv
2	697	„	subkutan	Drüsenstück v. 22. V. Agarplatte	„	26. V.	positiv	„
3	699	„	intraperit.	anger. Drüsen-Aufschwemmung v. 22. V.	„	25. V.	„	„
4	700	„	subkutan	Drüsenanreicherung	„	23. V.	„	„
5	701	„	„	Blutkuchen in Galle anger. v. 22. V.	getötet	13. VI.	fehlt	negativ
6	702	25. V.	„	Drüsenstück v. 25. V.	„	11. VI.	verdächtig	„
7	703	„	kutan	desgl.	„	14. VI	fraglich	„
8	704	„	subkutan	Urin v. 25. V.	„	13. VI.	fehlt	„
9	705	„	„	Blutkuchenaufschwemmung v. 25. V.	„	10. VI.	„	„
10	706	27. V.	kutan	Mandelabstrich v. 27. V.	„	„	„	„
11	707	„	„	Harnröhrensekret v. 27. V.	„	„	„	„
12	708	„	„	Rachenabstrich v. 27. V.	„	13. VI.	„	„
13	709a	„	„	Smegma v. 27. V.	„	„	„	„
14	713	29. V.	subkutan	Reinkultur von Drüsenstück v. 22. V.	gestorben	1. VI.	verdächtig	positiv
15	717	4. VI.	„	desgl.	„	7. VI.	positiv	„
16	718	„	„	„	„	„	„	„
17	719	„	„	„	„	„	„	negativ
18	720	„	„	„	„	„	„	positiv
19	721	„	„	„	„	„	verdächtig	negativ
20	722	„	„	„	„	8. VI.	„	positiv
21	723	6. VI.	„	Wundsekret v. 5. VI.	getötet	15. VI.	fehlt	negativ
22	724	„	kutan	„ v. 5. VI.	„	„	„	„
23	725	„	subkutan	„ v. 6. VI.	„	„	„	„
24	726	8. VI.	„	„ v. 7. VI.	„	16. VI.	„	„
25	727	„	kutan	Stuhl v. 7. VI.	„	„	„	„
26	728	9. VI.	subkutan	Blut v. 8. VI.	„	„	„	„
27	729	„	kutan	Rachenabstrich v. 8. VI.	„	„	„	„



Meerschweine.

Lfd. Nr.	Tiernummer (Meerschw.)	Tag der Impfung	Art der Impfung	Art des Materials	Gestorben oder getötet	Tag der Sektion	Befund für Pest histolog.	Befund für Pest bakteriolog.
1	1013	21. V.	kutan	Stuhl v. 20. V.	getötet	14. VI.	unverd.	negativ
2	1014	„	„	desgl.	gestorben	31. V.	verdächtig	verdächtig
3	1015	22. V.	intraperit.	Drüsenaufschwemmung v. 21. V.	getötet	23. V.	fehlt	negativ
4	1016	„	subkutan	desgl.	„	25. V.	positiv	Pb. nicht isoliert obwohl wahrscheinl.
5	1017	„	Hauttasche	Drüsenstück v. 22. V.	gestorben	2. VI.	fehlt	negativ
6	1018	„	kutan	desgl.	getötet	13. VI.	verdächtig	„
7	1019	24. V.	intraperit.	Drüsenstück angereichert	gestorben	25. V.	positiv	positiv
8	1020	„	subkutan	desgl.	getötet	18. VI.	unverd.	negativ
9	1021	„	Hauttasche	„	„	11. VI.	„	„
10	1022	„	intraperit.	Agarplatte Stuhl, v. 22. V.	gestorben	28. V.	positiv	positiv
11	1023	„	„	Agarplatte, Drüsenstück v. 22. V.	„	27. V.	„	„
12	1024	„	„	angereicherte Blutkuchen v. 22. V.	getötet	14. VI.	negativ	negativ
13	1025	„	subkutan	desgl.	„	10. VI.	„	„
14	1026	„	Hauttasche	Blutkuchen v. 22. V.	„	18. VI.	unverd.	„
15	1027	25. V.	subkutan	Organe von Maus 696	„	29. V.	verdächtig	positiv
16	1028	„	„	Organaufschwemmung von Maus 696	„	14. VI.	„	negativ
17	1029	„	Hauttasche	Organe von Maus 696	„	13. VI.	unverd.	„
18	1030	„	intraperit.	Organaufschwemmung von Maus 696	gestorben	27. V.	positiv	positiv
19	1031	„	subkutan	„ „ „ 699	„	3. VI.	„	„



Meerschweine. (Fortsetzung.)

Lfd. Nr.	Tiernummer (Meerschw.)	Tag der Impfung	Art der Impfung	Art des Materials	Gesorben oder getötet	Tag der Sektion	Befund für Pest histolog.	Befund für Pest bakteriolog.
20	1032	25. V.	subkutan	Reinkultur, Aufschw. v. Drüsensaft v. 21. V.	gestorben	30. V.	verdächtig	positiv
21	1033	„	„	desgl.	getötet	14. VI.	„	negativ
22	1034	„	„	Drüsenstück v. 25. V.	gestorben	2. VI.	positiv	positiv
23	1035	„	kutan	desgl.	getötet	15. VI.	negativ	negativ
24	1036	„	subkutan	Urin v. 25. V.	„	10. VI.	unverd.	„
25	1037	„	„	Blutkuchenaufschwemmung v. 25. V.	„	„	negativ	„
26	1038	27. V.	kutan	Stuhl v. 27. V.	„	15. VI.	„	„
27	1039	„	„	Mandelabstrich v. 27. V.	„	7. VI.	unverd.	„
28	1040	„	„	Harnröhrensekret v. 27. V.	„	„	verdächtig	„
29	1041	„	„	Rachenabstrich v. 27. V.	gestorben	„	„	„
30	1042	„	„	Smegma v. 27. V.	getötet	„	negativ	„
31	1043	„	„	Drüsenstück v. 27. V.	„	17. VII.	„	„
32	1050	29. V.	subkutan	Reinkultur von Drüsenstück v. 22. V.	„	„	„	„
33	1051	„	„	desgl.	„	„	„	„
34	1056	6. VI.	„	Wundsekret v. 5. VI.	„	15. VI.	„	„
35	1057	„	Hauttasche	Wundsekretwatte v. 6. VI.	„	„	„	„
36	1058	8. VI.	„	Watte mit Wundsekret v. 7. VI.	„	10. VI.	„	„
37	1059	„	kutan	Stuhl v. 7. VI.	„	16. VI.	„	„
38	1060	9. VI.	„	Mandelabstrich v. 8. VI.	„	„	unverd.	„
39	1061	„	Hauttasche	Blutkuchen v. 8. VI.	„	„	„	„
40	1062	„	kutan	Stuhl v. 8. VI.	„	„	negativ	„

[Aus dem Institut für allgemeine Pathologie der Universität zu Ferrara.]

Bakteriologische Untersuchungen über eine Fleischvergiftungsepidemie.

Von

Prof. **N. Tiberti,**
Direktor des Instituts.

Im Januar des Jahres 1906 trat in Bologna eine akute Gastro-Enteritis-epidemie durch Genuß von Wurstwaren auf. Es ist nicht möglich, die Anzahl der erkrankten Personen genau festzustellen; allein auf Grund seitens der Ärzte jener Stadt erhaltenen Informationen kann man sagen, daß sich die Zahl der Betroffenen auf mehr als dreißig belief. Einige derselben wurden ins Spital aufgenommen, andere blieben in häuslicher Pflege.

Die gastro-enteritischen Erscheinungen waren bei den verschiedenen Vergifteten mehr oder weniger schwer. Bei einigen waren sie von Fieber, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen und stark nervöser Depression begleitet. Diese Erscheinungen erreichten ihren Höhepunkt bei einem sehr kräftigen jungen Manne von 19 Jahren, der bis dahin vollkommen gesund gewesen und welcher kaum 40 Stunden nach dem Genusse von etwa 60 ^{grm} Wurst starb unter dem äußerst schweren und stürmischen Krankheitsbilde von Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerz, Schwindel, präkordialer Angst, Krämpfen der unteren Gliedmaßen, Dyspnoe, kleiner filiformer Puls, benommenes Sensorium, konjugierte Deviation der Bulbi, enge Pupillen, komplette Anurie.

Die Sektion ergab: Hyperämie sämtlicher Organe, Herz schlaff, Myocardium weich, leicht zerreißlich, am Pericard einige punktförmige Hämorrhagien. Leichtes Lungenödem. Beginnende fettige Degeneration der Leber. Milz etwas vergrößert, braunfarbig, weich. Die Nieren zeigten

das Bild der akuten Nephritis hyperämischen Typus. Hyperämie des ganzen Verdauungskanals, mit Schwellung der Solitärfollikel und der Peyerschen Plaques im Dünndarm: hier und da hämorrhagische Flecken. Den Darminhalt bildet eine weichflüssige, grünliche, äußerst stinkende Masse.

Während sämtliche Vergifteten ihre Erkrankung auf den Genuß von gekochten Wurstwaren zurückführten, wurde festgestellt, daß der junge Mann, der dem unglücklichen Zufall zum Opfer fiel, die Wurst roh genossen hatte.

Die Gerichtsbehörde sequestierte eine große Menge von Schweinewurstwaren in den Geschäften, aus welchen die Erkrankten angaben die Würste bezogen zu haben, sowie bei einigen Wurstwarenerzeugern, welche die Würste den Kleinhändlern geliefert hatten.

Mir wurden einige Muster dieser verdächtigen Wurstwaren zur bakteriologischen Untersuchung übergeben und bei den meisten derselben gelang es mir, im Wege von isolierenden Kulturen, außer einer ziemlichen Anzahl von gewöhnlichen nicht pathogenen Keimen (Kokken, Sarzinen, Bacillus subtilis) einen Mikroorganismus zu erhalten, der sich für Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen als äußerst pathogen erwies.

In einer früheren Publikation[1] beschrieb ich die hauptsächlichsten kulturellen und biologischen Eigenschaften dieses Mikroorganismus und nahm mir bereits damals vor, bezüglich desselben eine vollständige Untersuchung von allen Gesichtspunkten aus anzustellen, unter Benützung sämtlicher Kulturmittel, welche die moderne bakteriologische Technik für das Studium der Mikroorganismengruppe zur Verfügung stellt, in welcher ich, von Beginn meiner Untersuchungen an, den von mir isolierten Mikroorganismus einreihen zu müssen glaubte.

Ich stellte ferner mit dem von mir isolierten Mikroorganismus und mit anderen ähnlichen zahlreiche vergleichende Versuche von Agglutination, bakteriolytischer und aktiver Immunisierung an zu dem Zwecke, den von mir erhaltenen Mikroorganismus genau zu identifizieren, was doch nur auf Grund der erwähnten biologischen Untersuchungen möglich ist.

Die Ergebnisse der Gesamtheit dieser nach Veröffentlichung der oben erwähnten Arbeit ausgeführten Untersuchungen sind in der gegenwärtigen Arbeit niedergelegt, zu deren leichterem Verständnis ich einige der wesentlichsten von mir bereits bekannt gemachten Daten wiederholen will.

[1] Contributo alla etiologia degli avvelenamenti da carne. *Lo Sperimentale.* Novembre e Dicembre 1906. (In dieser Arbeit sind ausführliche Literaturangaben enthalten.)



Morphologische und kulturelle Eigenschaften des aus den Fleischwaren von Bologna isolierten Mikroorganismus.

Der von mir isolierte Mikroorganismus hat die Form eines Stäbchens, das in den sehr jungen Kulturen sehr kurz ist, so daß es daselbst einem Coccus gleicht; in einige Tage alten Kulturen ist der Mikroorganismus etwa doppelt so lang wie breit. In den alten Kulturen erzielt man etwas längere Formen. Diese Stäbchen erscheinen zumeist isoliert oder vereint zu zweien, seltener zu dreien oder vieren. Nur sehr selten beobachtet man die Formation von Filamenten.

Im hängenden Tropfen beobachtet zeigen diese Mikroorganismen aktive Bewegungen mittels langer Geißeln, welche in der Zahl von 5 bis 8 an den Seiten des Bacterium stehen und die ich mittels der von de Rossi[1] angegebenen Methode deutlich sichtbar machen konnte.

Der obenerwähnte Mikroorganismus bildet keine Sporen; er färbt sich gut mit den gewöhnlichen Anilinfarben: entfärbt sich vollständig nach Gram. Er ist eminent aerob und entwickelt sich rasch und üppig bei der Temperatur von 32 bis 35°; wächst gut auch bei 18 bis 20°.

Seine hauptsächlichsten vegetativen Eigenschaften sind die folgenden:

In Bouillon entwickelt er sich, indem er dieselbe stark und gleichmäßig trübt. Manchmal bilden die Mikroorganismen Flöckchen, welche auf den Boden der Rohre sinken; andere Male wieder bilden sie an der Oberfläche der Bouillon ein zartes Häutchen, welches beim Bewegen des Rohres leicht zerreißt.

Auf Gelatineplatten entwickelt er sich als kleine graulich-weiße Kolonien, welche unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung beobachtet, an den Rändern feingranuliert und ein wenig gestreift erscheinen. Bei Gelatine-Stichkulturen erzielt man an der Oberfläche einen dichten graulich-weißen Belag, der manchmal stark gekraust erscheint. Im Stichkanal entwickeln sich die Mikroorganismen nur spärlich und die Gelatine wird durchaus nicht verflüssigt.

Auf Agarplatten erzielt man grünliche Kolonien, beiläufig von demselben Aussehen wie die auf Gelatine entwickelten. Die Strichkulturen auf schiefem Agar ergeben einen grauen, ziemlich reichlichen Belag.

Auf Kartoffel gibt dieser Mikroorganismus einen dichten, feuchten, gelblichen Belag.

Er wächst gut in Milch, ohne dieselbe zu koagulieren. Die Milch reagiert anfangs sauer. Nach etwa 10 Tagen wird die Reaktion alkalisch und die Milch zeigt eine gewisse Tendenz zur Klärung.

---

[1] *Rivista d'Igiene e Sanità publica.* 1902. Anno XII.



In Petruschkyscher Lakmusmolke (neutralisierte Molke versetzt mit 5 Prozent Lakmuslösung) entwickelt sich der von mir isolierte Mikroorganismus üppig. Die bläuliche Farbe des Nährbodens wird hierbei schwach rot. Nach 7 bis 8 Tagen beginnt die blaue Färbung von der Oberfläche aus wieder zu erscheinen und geht sukzessive auf die ganze Menge der Molke über, was mit einer starken Alkaleszenz des Nährbodens einhergeht. Manchmal tritt die Trübung der Molke und der Farbumschlag rascher auf als andere Male, was vielleicht mit der Menge des geimpften Materials zusammenhängt.

Auf den Lakmus-Milchzucker-Agarplatten nach v. Drigalski und Conradi erzielt man große, intensiv blaue Kolonien, mit stärker gefärbtem Zentrum, fein gestrichelter Oberfläche, unregelmäßigen Rändern. Das Zentrum der Kolonien erscheint manchmal von einer weißlichen Zone umgeben.

Auf Malachitgrünagar, nach Lentz und Tietz, entwickelt sich der Mikroorganismus üppig, auch wenn das Malachitgrün dem Agar im Verhältnis von 1:5000 zugesetzt worden war. Nach ca. 20 Stunden Wachstum bei 37° gibt er 2 bis 3 mm breite, transparente oder leicht getrübte Kolonien. In den darauffolgenden Tagen nehmen diese Kolonien eine schöne grüne Färbung an, der sie umgebende Agar ist farblos und nimmt eine gelbliche Färbung an.

In Glukose-, Maltose-, Galaktose-, Fruktose-, Invertin-, Mannit- oder Arabinose-Agar, mit Zusatz von Lakmuslösung (im Verhältnis von 1:100) erzielt man nach 24 Stunden mehr oder weniger reichliche Gasentwicklung unter Rötung des Nährbodens. Nach 48 Stunden beginnt derselbe sich zu entfärben und nach einigen Tagen ist die Entfärbung vollständig. Auch mit Dulcitagar erzielt man Fermentation mit reichlicher Gasentwicklung.

Mit Milchzuckeragar erleidet der von mir isolierte Mikroorganismus keinerlei Veränderung.

In den folgenden nach Barsiekow bereiteten Lösungen verhält sich der obenerwähnte Mikroorganismus wie folgt:

Die Lakmus-Nutrose-Milchzuckerlösung bleibt unverändert; in der Lakmus-Nutrose-Traubenzuckerlösung dagegen erzielt man eine schöne Rosafärbung und das Kaseïn der Nutrose koaguliert; nach etwa 10 Tagen ist die Entfärbung des Nährmittels beendet, nachdem sie am Boden der Röhre begonnen und von da aus nach oben vorgeschritten war. In einer ähnlichen Lakmus-Nutrose-Maltoselösung erzielt man nach 24 Stunden eine starke Rötung ohne Koagulierung, während man in einer Lakmus-Nutrose-Mannitlösung kräftige Rötung mit leichter Koagulierung und Gasentwicklung erzielt.



In Neutralrotagar (1 Prozent einer konzentrierten Lösung) und Traubenzucker (0·3 Prozent) erhält man nach 24 bis 36 Stunden eine deutliche Fluoreszenz und reichliche Gasentwicklung.

Der von mir isolierte Mikroorganismus erzeugt kein Indol.

Aus Obigem geht hervor, daß der aus den Wurstwaren, welche die Ursache der im Januar 1906 zu Bologna aufgetretenen infektiösen Gastroenteritis waren, erhaltene Bacillus sämtliche morphologische und Färbungseigenschaften, sowie einige Vegetationskennzeichen besitzt, die vollkommen identisch sind denjenigen des Eberthschen Bacillus und des Bacterium coli commune, von welchen Mikroorganismen er sich jedoch deutlich durch andere Kennzeichen unterscheidet.

So unterscheidet er sich vom Bacterium coli:

1. Durch sein Verhalten gegenüber Milch.

2. Durch seine Entwicklung in Lakmusmolke nach Petruschky (welche das Bacterium coli stark rötet), in den Lösungen nach Barsiekow (welche sämtlich durch das B. coli koaguliert und gerötet werden), im Nährboden von v. Drigalski-Conradi (auf welchem das B. coli sich in roten Kolonien entwickelt).

3. Dadurch, daß er kein Indol erzeugt.

Vom Typhusbacillus differenziert er sich:

1. Durch sein Verhalten auf Neutralrotagar und Traubenzucker (auf welchem Nährboden der Eberthsche Bacillus, ohne Farbveränderung hervorzurufen, sich entwickelt).

2. Durch seine Entwicklung auf Traubenzuckeragar (auf welchem der Typhusbacillus kein Gas entwickelt).

3. Durch seine Entwicklung auf Maltose-, Galaktose-, Fruktose-, Invertin-, Mannit- oder Arabinose-Agar mit Zusatz von Lakmuslösung, welche Nährböden der Typhusbacillus rötet, jedoch ohne Gasentwicklung.

Vom Bacterium coli und vom Typhusbacillus unterscheidet sich der von mir isolierte Mikroorganismus:

1. Durch seine Entwicklung auf Lakmus-Dulcitagar, welcher durch sie in keiner Weise verändert wird.

2. Durch seine Entwicklung in Malachitgrünagar, da bei einer Konzentration dieser Substanz, in welcher ich dieselbe benutzte, bekanntlich das Colibacterium sich schwer und der Typhusbacillus sich sehr spärlich entwickelt.



Tierpathogenität des von mir isolierten Mikroorganismus.

A. Impfversuche mit Kulturen.

Mit diesem Mikroorganismus infizierte ich auf verschiedenem Wege weiße Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen und erreichte dadurch bei diesen Tieren fast konstant eine tödliche Septikämie.

α) Bei subkutaner Impfung mit $^1/_2$ bis 1 Normalöse Reinkultur des genannten Mikroorganismus starben die Mäuse und Meerschweinchen nach 2 bis 3, längstens in 4 Tagen. Die Kaninchen nach 48 bis 56 bis 72 Stunden. Einige Stunden nach der Impfung zeigten sich die Tiere stark niedergeschlagen und wenige Stunden vor dem Tode zeigten sie Symptome von Hypothermie. Bei der Sektion fand ich, makroskopisch, in jedem Falle sämtliche Organe stark hyperämisch. Milz und Nieren vergrößert. Leber ebenfalls vergrößert, weich, zerreißlich, intensiv rot. In manchen Fällen beobachtete ich, entsprechend der Impfstelle, hämorrhagische Infiltration des subkutanen Bindegewebes. Die Präparate aus dem Herzblute und dem Blute der parenchymatösen Organe ergaben zahlreiche Bakterien, welche nach Gram nicht widerstanden und kulturell dieselben Kennzeichen aufwiesen, wie der oben beschriebene Mikroorganismus.

Mikroskopischer Befund: In der Milz beträchtliche Hyperämie der Gefäße; Milzpulpa dicht, infiltriert mit roten Blutkörperchen; hier und da bemerkt man Makrophage voll mit Blutpigment und polinukleäre Riesenzellen, welche auf die verstärkte hämo- und leukozytotitische Funktion des Organs hinweisen. In einigen Fällen konnte ich deutlich eine hyaline Degeneration der Milzfollikel beobachten.

In der Leber beobachtet man, außer der starken Hyperämie, infolge welcher die Trabekel beträchtlich auseinander gedrängt sind, nekrotische Herde, enthaltend disseminierte Fragmente von Chromatin und spärliche zum Teil noch erkennbare Zelllen. Ringsum die Gefäße findet man nicht selten mehr oder weniger reichliche kleinzellige Infiltration. Außerdem beobachtet man in der Leber vorzugsweise zahlreiche mykotische Embolien verschiedener Größe. Die Mikroorganismen, aus welchen diese Embolien bestehen, entfärben sich nach Gram.

In den Nieren befinden sich die Epithelien der Tubuli contorti in trüber Schwellung. In den Glomerulen deutliche acute Glomerulitis.

In den Lungen bemerkt man, im Innern der Alveolen, zahlreiche rote Blutkörperchen, einige weiße Blutkörperchen und Fibringerinnsel. Auch in den interalveolären Zwischenräumen findet man Blut.

Hyperämie des Magens und Darms mit spärlichen hämorrhagischen Herden.



Bemerkenswert ist die von mir beständig beobachtete Tatsache, daß der obenerwähnte Mikroorganismus im Darminhalte sich vorfindet auch in den Fällen, in welchen derselbe subkutan eingeimpft worden war. Der Mikroorganismus beweist derart eine deutliche Tendenz die Darmwand zu durchbrechen und sich im Lumen des Darms vorzufinden.

β) **Endovenöse Impfung.** Hierzu wurde das Kaninchen gewählt und die Injektion in die Randvene des Ohres gemacht. Die Dosis der benutzten Kultur betrug 1 Normalplatinöse. Sowohl makroskopisch als mikroskopisch beobachtete man dieselben Tatsachen, wie bei der subkutanen Impfung; es muß nur bemerkt werden, daß bei der endovenösen Impfung die hämorrhagischen Erscheinungen im Magen und Darm noch deutlicher waren.

γ) **Intraperitoneale Impfung.** Es wurden geimpft drei Kaninchen und vier Meerschweinchen. Die benutze Kulturdosis betrug 1 Öse per Kaninchen von 1200 ^{grm}, $^1/_4$ bis $^1/_2$ Öse per Meerschweinchen von 350 ^{grm} im Mittel. Sowohl Meerschweinchen als Kaninchen zeigten starke Niedergeschlagenheit und dem Tode ging ein soporöser Zustand vorher. Die Tiere überlebten die Impfung im Mittel 4 bis 5 Tage, indem sie anfangs Temperaturerhöhung, später Hypothermie der peripherischen Teile zeigten. Bei der Autopsie fand ich in allen Fällen Peritonitis, zumeist mit serösem, manchmal mit eitrig-fibrinösem Exsudat. Herz und Leber in einigen Fällen fettig degeneriert. Milz mäßig vergrößert. Mucosa des Dünndarms stark injiziert; der Darm voll mit einer schleimigen Flüssigkeit, aus welcher es mittels isolierender Kulturen gelang, den eingeimpften Mikroorganismus wieder zu erhalten. Im Magen beobachtete man außer der Gefäßinjektion punktförmige Hämorrhagien der Submucosa mit einigen seltenen Erosionen. Im Dickdarm nichts Bemerkenswertes. Bei einem Kaninchen waren die Nebennieren geschwollen und zeigten bei der Sektion hämorrhagische Erscheinungen.

Sowohl im peritonealen Exsudate als in den inneren Organen und im Herzblute fand man Bazillen in enormer Menge, deren morphologische, kulturelle und biologische Kennzeichen mit denjenigen der eingeimpften übereinstimmte.

δ) **Einverleibung** des Mikroorganismus per os. Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen wurden mit Reinkulturen des von mir isolierten Mikroorganismus gefüttert. Erstere starben innerhalb 3 bis 4 Tagen unter profuser Diarrhöe und Paresis der hinteren Gliedmaßen. Die Meerschweinchen und Kaninchen blieben im Mittel 8 bis 10 Tage am Leben. Bei der Autopsie beobachtete ich manchmal nur Hyperämie der inneren Organe. In anderen Fällen mäßig vergrößerte Milz und Leber.



Hämorrhagische Entzündung des Darmkanals. Darm gefüllt mit einer schmutziggelben Flüssigkeit. Schwellung der Solitärfollikel und der Peyerschen Plaques.

Mikroskopisch beobachtete ich in der Leber die bei der Impfung des Mikroorganismus auf subkutanem Wege von mir beschriebenen mykotischen Herde. In den Lungen bestanden, außer einer intensiven Hyperämie, bronchopneumonische Herde. Schnitte durch die ganze Dicke des Magens und an verschiedenen Stellen des Dünndarms zeigten die mikroskopischen Kennzeichen der akuten Gastroenteritis.

Aus dem Herzblute und aus der Milz erhielt ich in allen Fällen in Reinkultur den Mikroorganismus, mit welchem ich die Tiere gefüttert hatte.

B. Impfversuche mit filtrierten Kulturen und mit auf verschiedenen Temperaturen erhitzten Kulturen.

Mit einer 10 Tage alten, virulenten und durch die Berkefeldsche Kerze filtrierten Bouillonkultur impfte ich subkutan vier Meerschweinchen mit Dosen, die zwischen $^1/_2$ und 1 ccm schwankten. Die Tiere starben innerhalb 2 bis 4 Tagen. Fünf Mäusen reichte ich — in Milch — diese filtrierte Bouillon dar, und auch diese Tiere starben. Bei der Autopsie fand ich in allen Fällen, außer intensiver Hyperämie sämtlicher Organe, fettige Degeneration leichten Grades der Leber und des Myokards.

Ferner impfte ich mit einer durch 12 Minuten auf 75° erhitzten 18 Tage alten Reinkultur in Bouillon des von mir isolierten Mikroorganismus vier Meerschweinchen im Gewichte von 250 bis 280 grm und drei Kaninchen im Gewichte von ca. 1200 grm. Die Dosis war $^1/_3$ ccm pro Meerschweinchen und $^1/_2$ ccm pro Kaninchen. Ein Kaninchen und zwei Meerschweinchen blieben am Leben. Ein Meerschweinchèn starb nach 52 Stunden, das andere nach 4 Tagen. Von den zwei Kaninchen starb das eine nach 2, das andere nach 5 Tagen. Der makroskopische und mikroskopische Befund der Organe war beiläufig derselbe, den man bei der Impfung mittels der filtrierten, jedoch nicht erhitzten Kultur, erhalten hatte.

Vier Meerschweinchen injizierte ich in die Bauchhöhle Dosen 15 Tage alter, durch 10 Minuten auf 80° erhitzter Bouillonkultur, die zwischen $^1/_2$ und 1 ccm schwankten. Zwei dieser Meerschweinchen blieben am Leben, zwei starben; das eine nach 3, das andere nach 7 Tagen.

Auch eine ebenso alte, durch 10 Minuten auf 100° erhitzte Bouillonkultur, die vier Meerschweinchen subkutan bzw. intraperitoneal eingeimpft wurde, zeigte toxisches Vermögen.



Ich bemerke, daß alle obenerwähnten filtrierten oder erhitzten Kulturen bei der bakteriologischen Untersuchung als von lebenden Keimen frei sich erwiesen.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß in den Bouillonkulturen des von mir isolierten pathogenen Bacterium lösliche Gifte sich vorfinden, welche der Hitze widerstehen und auch für sich allein, ohne Intervention von lebenden Keimen, bei den Versuchstieren eine manchmal tödliche Vergiftung hervorrufen können.

Sind diese der Hitze widerstehenden toxischen Substanzen zu betrachten als spezifische Produkte des Stoffwechsels der Bakterien, welche gleichsam als Sekrete von ihnen eliminiert werden und sich deshalb in den Kulturflüssigkeiten gelöst vorfinden, oder aber sind dieselben zu betrachten als Gifte, enthalten im Inneren der Bakterienzellen und freigemacht durch Zerfall der letzteren? Wir müssen gestehen, die Antwort darauf ist nicht leicht, hauptsächlich weil wir recht wenig über die Natur der bakteriellen Gifte wissen. Durch ihr Verhalten gegenüber der Erhitzung sind wir nicht berechtigt, diese Substanzen eher als Endotoxine anstatt als Exotoxine anzusprechen, da wir wissen, daß sowohl die einen wie die anderen ungemein labil sind und hohe Temperaturen nicht vertragen.

Die Tatsache, daß die in den filtrierten oder erhitzten Bouillonkulturen des von mir isolierten Mikroorganismus sich vorfindenden toxischen Substanzen nicht immer mit einer deutlich nachweisbaren Inkubationsperiode wirken, was bei den echten Exotoxinen, wie z. B. beim Tetanusbacillus stets der Fall ist, läßt annehmen, daß es sich in unserem Falle eher um Endotoxine handelt. Jedenfalls ist es sicher, daß es sich um von den gewöhnlichen Bakteriengiften verschiedene spezielle Gifte handelt, und daß die Verschiedenheit eben in der Tatsache besteht, daß dieselben thermostabil sind, während die gewöhnlichen Toxine thermolabil sind.

Ich versuchte auch, aus dem von mir isolierten Bacillus das Nucleoproteïd zu gewinnen, indem ich hierbei die Methode von Lustig und Galeotti benutzte, allein die erhaltenen Resultate waren nicht derartige, um mich zur Fortsetzung der Versuche zu ermutigen. Ich will nebenbei bemerken, daß auch in dem Laboratorium für allgemeine Pathologie zu Florenz (Direktor Prof. Lustig) ähnliche Untersuchungen mit den von mir isoliert verwandten Mikroorganismen ausgeführt worden waren, ebenfalls mit negativem Resultate.

Identifikation des von mir isolierten Mikroorganismus.

Der Umstand, daß ich aus dem Fleische, welches verdächtig war Vergiftungserscheinungen hervorgerufen zu haben, einen Mikroorganismus isoliert hatte, welcher die von mir beschriebenen morphologischen und kulturellen Eigenschaften aufwies und imstande war, bei den Versuchstieren, sowohl auf subkutanem und endovenösem, als auch auf intraperitonealem Wege und per os, die von mir beobachteten, pathologisch-anatomischen Läsionen hervorzurufen, und welcher Mikroorganismus Gifte enthielt, die der Hitze widerstanden, ließ logischerweise daran denken, daß wir einem sogenannten Fleischvergiftungsbacterium gegenüberstünden.

Nach dieser Feststellung war nur noch zu sehen, mit welchem der bisher als Erreger derartiger Vergiftungen beschriebenen Mikroorganismen das von mir isolierte Bacterium zu identifizieren wäre.

Bekanntlich hatte Gärtner[1] im Jahre 1888 anläßlich einer durch Nahrungsmittel verursachten infektiösen Gastro-Enteritisepidemie in Frankenhausen aus dem beschuldigten Fleische einen pathogenen Mikroorganismus isoliert, dem der Name Bacillus Enteritidis gegeben wurde. In den folgenden bakteriologisch untersuchten Fleischvergiftungsepidemien wurden die von verschiedenen Forschern isolierten Mikroorganismen, da dieselben sowohl morphologisch und kulturell als vom Standpunkte der Pathogenität vollständig dem B. Enteritidis ähnlich waren, konstant als letzterer angesprochen.

Durham[2] war der Erste, welcher beobachtete, daß der von ihm bei einem Falle von Fleischvergiftung isolierte Mikroorganismus sich vom Gärtnerschen Bacillus durch sein Agglutinationsverhalten unterschied.

Wir verdanken es aber den äußerst genauen Untersuchungen von de Nobele[3], daß wir heute allgemein die Fleischvergiftungsbakterien in zwei deutlich geschiedene Gruppen einteilen und zwar in Typus I, welchen der von Gärtner im Jahre 1888 in Frankenhausen isolierte Mikroorganismus repräsentiert (Typus Enteritidis), und in Typus II, repräsentiert durch den von de Nobele anläßlich einer Fleischvergiftungsepidemie in Aertryck im Jahre 1898 isolierten Mikroorganismus (**Typus Aertryck**).

Zum Typus Enteritidis zählen:

der von v. Ermengem zu Moorseele und Gand isolierte Bacillus;
„ „ Fischer zu Rumfleth und Haustadt isolierte Bacillus;

[1] Über die Fleischvergiftung in Frankenhausen und den Erreger derselben. *Korrespondenzblätter des allgem. ärztl. Vereins von Thüringen.* 1888. Nr. 9.

[2] *Brit. Med. Journal.* 3. Sept. 1898.

[3] *Annales Soc. Méd. de Gand.* 1899—1901.



der von de Nobele zu Bruges, Brüssel und Villebrock isolierte Bacillus; schließlich

„ „ Abel zu Hamburg isolierte Bacillus.

Zu dem Typus Aertryck gehören:

der von Holst zu Gaustadt isolierte Bacillus;

„ „ Flügge und Känsche zu Breslau isolierte,

„ „ Günther zu Posen isolierte,

„ „ Durham zu Hatton,

„ „ Trautmann zu Düsseldorf,

„ „ Drigalski zu Neunkirchen usw. isolierte Mikroorganismus.

Der Gruppe Aertryck kann man den Namen „Paratyphusgruppe der Fleischvergiftungen“ geben, da der Repräsentant dieser Gruppe und der Paratyphusbacillus B nach den übereinstimmenden Forschungen von Bonhoff[1], Schottmüller[2], Trautmann[3] und anderen als vollkommen identisch zu betrachten sind. Man kann diese Gruppe auch „Gruppe der Hogcholera“ benennen, welche aus dem homonymen Bacillus, dem Bacillus Typus Aertryck, dem Paratyphusbacillus B und dem Mäusetyphusbacillus besteht.

Dies vorausgeschickt ergibt sich die Frage: Welcher der zwei obenangeführten Gruppen gehört der aus den Fleischwaren, die die Ursache der in Bologna aufgetretenen infektiösen Gastro-Enteritisepidemie waren, isolierte Bacillus an?

Ist er mit dem Typus Enteritidis von Gärtner oder mit dem Typus Aertryck von de Nobele zu identifizieren?

Auf Grund der noch so genau studierten kulturellen Verhalten allein können wir diese Frage nicht beantworten. Tatsächlich habe ich, von diesem Gesichtspunkte aus, außer dem von mir isolierten Mikroorganismus noch eine Probe des B. Moorseelensis, eine des B. Aertryck, beide herrührend aus dem Institute von van Ermengem, und eine Probe des Paratyphusbacillus B studiert. Alle diese vier Mikroorganismen boten, in der größten Anzahl der Fälle, vollkommen identische Kultureigenschaften dar; manchmal beobachtete ich einige Verschiedenheiten, insbesondere bezüglich des Verhaltens gegenüber Zuckernährböden; diese Verschiedenheiten waren aber so oberflächlich und unbeständig, daß ich denselben keinerlei Bedeutung beimessen zu sollen glaubte.

---

[1] *Archiv für Hygiene.* 1904. Bd. L.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. S. 511. — *Münchener med. Wochenschr.* 1904. S. 294 u. 349.

[3] *Diese Zeitschrift.* 1904. Bd. XLVI.



Die virulenten Kulturen der obenerwähnten Mikroorganismen wi auf die Versuchstiere gleichartig pathogen ein, indem sie bei diesen Ti in allen Fällen identische anatomo-pathologische Alterationen bewir Aus diesem Grunde besitzen die aus der Pathogenität dieser Mikroo nismen abgeleiteten Kriterien keinerlei differential-diagnostischen Wert.

Die Antwort auf die obenformulierte Frage konnte nur auf Gr serum-diagnostischer und bakteriolytischer Untersuchungen und auf Gr derjenigen bezüglich aktiver Immunität erteilt werden. In der Tat diente ich mich dieser drei äußerst wichtigen biologischen Kriterien; u die durch jede derselben erhaltenen Resultate waren so übereinstimme daß sie keinen Zweifel über die genaue Identifizierung des von mir isoliert Mikroorganismus übrig ließen.

Serumdiagnostische Versuche.

Bei diesen und folgenden Versuchen immunisierte ich vier Kaninche mit dem von mir isolierten Mikroorganismus, den ich der Kürze halb Bacillus Bononiae nennen werde, vier mit dem Paratyphusbacillus B vier mit dem Bacillus Moorseele (welcher, wie gesagt, der Grupp Enteritidis Gärtner angehört) und schließlich vier mit dem B. Aertryck als Repräsentanten der gleichnamigen Gruppe von de Nobele.

Ich bediente mich dabei kräftiger Kaninchen von nicht weniger als 2500 grm Körpergewicht. Zum Impfen dieser Tiere bediente ich mich frischer Kulturen der obengenannten Mikroorganismen, die im Wasserbade während 30 Minuten auf 65° erwärmt worden waren. Ich benutzte frische, 24 Stunden lang bei 37° im Thermostat gehaltene Kulturen, da die mehrere Tage alten Kulturen bei den früher erwähnten Versuchen als hochtoxisch sich mir erwiesen hatten.

Von jeder dieser Kulturen nahm ich zwei Normalplatinösen, die ich in 2 ccm einer sterilen physiologischen Kochsalzlösung verteilte. Diese Bakteriensuspension wurde nach der obenbeschriebenen Erwärmung in die Randvene eines Kaninchens eingespritzt.

In den der Serumimpfung folgenden Tagen zeigte sich die Rektaltemperatur einigermaßen erhöht und bei den Tieren eine gewisse Niedergeschlagenheit. 10 Tage nach der Impfung machte ich bei den Kaninchen einen ersten Aderlaß, mußte mich aber überzeugen, daß das gewonnene Serum kein hohes Agglutinierungsvermögen besaß. Dieses Serum agglutinierte in der Tat nicht den zur Impfung benutzten Mikroorganismus in größerer Verdünnung als 1:100. Ich impfte daher die Kaninchen weitere zwei Male im Zwischenraume von 8 Tagen. Schließlich impfte ich jedes



endovenös, mit einer Öse lebender Kultur des bis dahin nur in er- ... ter Kultur benutzten Mikroorganismus und machte, 10 Tage nach ... letzten Impfung, den Aderlaß aus der Carotis.

Ich bin der Ansicht, daß es nur auf diesem Wege möglich sei, kräftig ...tinierende Sera zu erhalten und bin der Meinung, daß man bei Be- ...ng der allgemein angewendeten Methode, nämlich die Tiere nur einmal ...mpfen, das Ziel nicht erreicht. Andererseits ist es natürlich, daß man ... benutzte, die auch in starker Verdünnung auf die Bakterien agglu- ...rend wirken, da die Agglutinationsprobe nur unter dieser Bedingung ... hat.

Die von mir nach dem obenbeschriebenen Vorgehen erhaltenen Sera ...tinierten den zur Impfung benutzten Mikroorganismus in Verdün- ...gen von 1:1000, von 1:5000 und sogar in solchen von 1:10000.

Die Agglutinierungsproben wurden nach der von Kolle[1] angegebenen ...nik vorgenommen. Ich stellte mir vorerst eine Verdünnung des ...ums von 1:10 in steriler Kochsalzlösung dar und von dieser Ver- ...nnung die folgenden.

Die Proben wurden makroskopisch angestellt, in geeigneten vorher ...rilisierten Röhrchen, indem ich das verschiedengradig verdünnte Serum ...it einer Normalöse der 20 Stunden alten bei 37° gehaltenen Agarkultur ...er zu prüfenden Mikroorganismen versetzte, von deren vollständiger Be- ...glichkeit ich mich vorher überzeugt hatte. Die die Mischung von ...rum und Kultur enthaltenden Röhrchen wurden bei 37° im Thermostat ...halten und zeitweilig beobachtet.

Die Resultate der makroskopischen Probe wurden stets unter dem Mikroskop bei schwacher und starker Vergrößerung kontrolliert.

Sämtliche Sera wurden außer mit dem von mir isolierten Mikro- ...rganismus (B. Bononiae) und dem B. Aertryck, dem Paratyphusbacillus B und dem B. Moorseele auch mit einer Probe des Typhusbacillus und mit ...ner des Colibacterium geprüft.

Die Resultate dieser Agglutinationsversuche finden sich schematisch ...n den folgenden Tabellen verzeichnet, in welchen das +-Zeichen den positiven und das —-Zeichen den negativen Ausfall der Agglutinierung bedeutet.

[1] Kolle und Hetsch, *Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten.* Berlin-Wien 1906.



1. Serum des mit B. Bononiae immunisierten Kaninchens.

Geprüft mit:	1:50	1:100	1:500	1:1000	1:5000	1:10 000
B. Bononiae	+	+	+	+	+	+
B. Aertryck	+	+	+	+	+	+
Paratyphusbacillus B .	+	+	+	+	+	+
B. Moorseele . . .	—	—	—	—	—	—
Typhusbacillus . . .	—	—	—			
Colibacterium . . .	—	—	—			

2. Serum des mit B. Aertryck immunisierten Kaninchens.

Geprüft mit:	1:50	1:100	1:500	1:1000	1:5000	1:10 000
B. Aertryck	+	+	+	+	+	+
B. Bononiae	+	+	+	+	+	+
Paratyphusbacillus B .	+	+	+	+	+	+
B. Moorseele	—	—	—	—	—	—
Typhusbacillus . . .	—	—	—			
Colibatcerium . . .	—	—	—			

3. Serum des mit Paratyphusbacillus B immunisierten Kaninchens.

Geprüft mit:	1:50	1:100	1:500	1:1000	1:5000	1:10 000
Paratyphusbacillus B .	+	+	+	+	+	+
B. Bononiae	+	+	+	+	+	+
B. Aertryck	+	+	+	+	+	+
B. Moorseele	—	—	—	—	—	—
Typhusbacillus . . .	—	—	—	—	—	—
Colibakterium . . .	—	—	—			

4. Serum des mit B. Moorseele immunisierten Kaninchens.

Geprüft mit:	1:50	1:100	1:500	1:1000	1:5000	1:10 000
B. Moorseele	+	+	+	+	+	+
B. Bononiae	—	—	—	—	—	—
B. Aertryck	—	—	—	—	—	—
Paratyphusbacillus B .	—	—	—	—	—	—
Typhusbacillus . . .	—	—	—			
Colibacterium . . .	—	—	—			



Aus diesen Tabellen ergibt sich deutlich:

1. daß das Serum vom Kaninchen, welches mit dem von mir isolierten Bacillus immunisiert wurde, nicht nur auf den genannten Mikroorganismus, sondern auch auf den B. Aertryck und auf den Paratyphusbacillus B eine agglutinierende Wirkung ausübt;

2. daß das Serum vom Kaninchen, welches mit dem B. Aertryck und mit dem Paratyphusbacillus B immunisiert wurde, die betreffenden Mikroorganismen und das von mir isolierte Bacterium agglutiniert;

3. daß das Serum vom Kaninchen, welches mit dem aus den Bologneser Fleischwaren erhaltenen pathogenen Bacillus geimpft wurde, keinerlei agglutinierende Wirkung besitzt auf den B. Moorseele und daß hinwieder das Serum vom Kaninchen, welches mit letzterem Mikroorganismus immunisiert wurde, nicht einmal in Verdünnungen von 1:50 den von mir isolierten Mikroorganismus agglutiniert;

4. daß keines der zur Verwendung gelangten Sera den Typhusbacillus und das Colibacterium in Verdünnungen von unter 1:50 agglutiniert.

Aus diesen Agglutinationsversuchen muß man folgern, daß der von mir isolierte Mikroorganismus dem Typus Aertryck und dem Paratyphusbacillus B genähert und dagegen scharf abgegrenzt werden muß von dem Typus Enteritidis von Gärtner, welchem Typus, wie wiederholt erwähnt, der von mir bei den Versuchen verwendete B. Moorseele angehört.

Diese Ergebnisse meiner experimentellen Agglutinationsforschungen decken sich vollkommen mit denjenigen einiger serumdiagnostischen Untersuchungen, welche Dr. Rocchi[1] im Krankenhause von Bologna mit dem Serum von fünf an Fleischvergiftung Erkrankten, die anläßlich der in Rede stehenden Epidemie in dem genannten Krankenhause aufgenommen worden waren, anstellte. Er dehnte seine Forschungen auch auf das Blutserum des an den Folgen der Vergiftung Verstorbenen aus. Bei diesen serumdiagnostischen Versuchen bediente sich Rocchi der Kulturen des B. Moorseele, Aertryck und Gand, die ihm von van Ermengem eingesendet worden waren, ferner anderer, dem Münchener hygienischen Institute entstammender.

Die Resultate dieser Forschungen gaben der Annahme Raum, daß das ätiologische Moment für die obenerwähnten Vergiftungen ein Mikroorganismus des Typus Aertryck oder Paratyphus B sein müsse. Rocchi brachte ferner den von mir isolierten Mikroorganismus in Berührung mit dem Blutserum eines der Vergifteten und beobachtete deutliche Agglutination. Außerdem stellte er ähnliche Untersuchungen mit dem

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Originale. Bd. XLIII.



Blutserum eines mit Paratyphusbacillus B aktiv immunisierten Kaninchens an. Dieses Serum agglutinierte den von mir isolierten Mikroorganismus in einer Verdünnung von 1:2800.

Obwohl die bei den wiederholten Agglutinationsproben erhaltenen Resultate durch ihre Beständigkeit mich keinen Augenblick im Zweifel über ihren Wert ließen, wollte ich dennoch nicht die Beobachtungen von Rolly und Grünberger[1] und von Zupnik[2] vergessen, welche Autoren die Bedeutung und Spezifizität der Agglutination bei vielen Krankheiten bestreiten, auch bei jenen, die zur Gruppe Typhus-Simili gehören. Ich bediente mich deshalb der Bakteriolyse oder Pfeifferschen Phänomen im Peritoneum des Meerschweinchens, einer empfindlicheren Probe, welche jedoch sichere Gewähr leistet und die durch die Agglutination erhaltenen Resultate kräftig zu unterstützen vermag.

Bakteriolytische Untersuchungen.

Die von mir bei diesen Untersuchungen befolgte Technik war folgende. Ich bediente mich Agarkulturen des von mir isolierten Mikroorganismus, dann des B. Aertryck, des Paratyphusbacillus B, des B. Moorseele, welche Kulturen während 20 Stunden bei 37° gehalten worden waren. Eine Normalöse jeder dieser Kulturen wurde in 1 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung verrührt und hierauf mit 1 ccm einer Verdünnung von 1:200 eines Serum für ein oder die andere der obengenannten Mikrobenspezies immunisierten Kaninchens versetzt. Dieses Serum wurde, wie leicht begreiflich, von denselben Kaninchen gewonnen, welche mir das Serum zu allen Agglutinationsproben geliefert hatten.

Ich impfte die Mischung von Serum und Kultur ins Peritoneum eines normalen Meerschweinchens und entnahm, nach 15 Minuten, durch eine ins Peritoneum gesetzte kleine Wunde, mittels eines Kapillarröhrchens eine kleine Menge Flüssigkeit und machte ein Präparat im hängenden Tropfen und eines mit Methylenblau gefärbt. Ich wiederholte den Vorgang alle 15 Minuten während 1 Stunde, $1^1/_2$ Stunden, manchmal auch während 2 Stunden.

Ich verfolgte so unter dem Mikroskope, im frischen Präparate und in dem gefärbten, das Schicksal des von mir mit dem Serum der immunisierten Kaninchen ins Peritoneum des Meerschweinchens geimpften Mikroorganismus.

Im folgenden berichte ich über die Resultate dieser Forschungen.

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1905. Nr. 3.

[2] *Diese Zeitschrift.* 1905. Bd. IL.



1. Impfung ins Peritoneum des Meerschweinchens mittels Serum von mit B. Bononiae immunisiertem Kaninchen, versetzt mit Kultur desselben Mikroorganismus.

15 Minuten nach der Impfung im hängenden Tropfen untersuchend findet man, daß die Mikroorganismen, welche früher lebhaft aktive Bewegungen zeigten, sich nur sehr träge bewegten; einige von ihnen sind ganz unbeweglich. In den gefärbten Präparaten zeigen die Mikroorganismen ihre normale Form und ihr normales Aussehen; sie erscheinen gleichmäßig blaugefärbt.

$^1/_2$ Stunde nach der Impfung findet man im hängenden Tropfen, daß der größte Teil der Mikroorganismen in ihren Bewegungen total gelähmt ist; im gefärbten Präparate erscheinen sie einigermaßen verdickt.

Nach 1 Stunde sind sämtliche Bakterien unbeweglich; in ihrem Innern erscheinen kleine Körnchen. Bei den folgenden Beobachtungen ist man Zeuge des körnigen Zerfalls der Bakterien, so daß man dieselben in den gefärbten Präparaten nicht mehr erkennt: mit einem Worte, man steht vor dem Phänomen der Bakteriolyse.

2. Impfung ins Peritoneum des Meerschweinchens mittels Serum von mit B. Bononiae immunisiertem Kaninchen, versetzt mit Kultur des B. Aertryck.

Bakteriolyse positiv unter Verlauf der im vorhergehenden Falle beschriebenen Phasen.

3. Impfung ins Peritoneum des Meerschweinchens mittels Serum von mit B. Bononiae immunisiertem Kaninchen, versetzt im Paratyphusbacillus B. — Bakteriolyse positiv.

4. Impfung ins Peritoneum des Meerschweinchens mittels Serum von mit B. Bononiae immunisiertem Kaninchen, versetzt im B. Moorseele.

Keine bakteriolytischen Erscheinungen.

5. Das Serum von mit Bacillus Aertryck bzw. mit dem Paratyphusbacillus B immunisierten Kaninchen zeigte gegenüber dem von mir isolierten Mikroorganismus bakteriolytisches Vermögen.

6. Das Serum von mit B. Moorseele immunisiertem Kaninchen übte, im Peritoneum des Meerschweinchens mit dem von mir isolierten Mikroorganismus zusammengebracht, auf letzteren keinerlei bakteriolytischen Einfluß aus.

Die unter Zuhilfenahme der Pfeifferschen Reaktion erhaltenen Resultate bestätigen in vollem Maße diejenigen, welche die Agglutinationsprobe lieferte, und führen uns zu der Schlußfolgerung, daß, während der von mir isolierte Mikroorganismus sich von dem B. Aertryck und vom Paratyphusbacillus B nicht unterscheidet, er sich auch von diesem Gesichtspunkte aus von dem B. Moorseele deutlich differenziert.

Ich muß hier bemerken, daß einige der Meerschweinchen, die mir zu diesen meinen Forschungen dienten, einige Tage, nachdem mit ihnen der Versuch angestellt worden war, starben. Dies erklärt sich, wenn man annimmt, daß einige Bakterien sich der lytischen Wirkung des Serums entzogen und im Peritoneum des Meerschweinchens günstige Bedingungen zu ihrer Vermehrung gefunden hatten, oder daß die bei dem Zerfall der Bakterien freigewordenen toxischen Substanzen die deletäre Wirkung ausgeübt hatten.

Bei dem von mir manchmal angestellten Versuch der Bakteriolyse in vitro, erhielt ich keine so deutlichen Resultate, wie bei dem Versuche im Meerschweinchenperitoneum. Doch war bei Verwendung ganz frischen Serums die Reaktion genügend deutlich.

Immunisierungsversuche.

Zur Erschöpfung der Aufgabe, die ich mir zur genauen Identifizierung des von mir isolierten Mikroorganismus gestellt hatte, und als Unterstützung der Versuche nach Gruber-Widal und Pfeiffer, nahm ich meine Zuflucht zu einem dritten biologischen Versuche, zu dem der aktiven Immunität der Kaninchen und Meerschweinchen.

Ich impfte in der Folge die mit B. Aertryck und Paratyphusbacillus B geimpften Kaninchen, welche mir die agglutinierenden und bakteriolytischen Sera, mit denen ich die oben geschilderten Versuche angestellt hatte, lieferten, subkutan und endovenös mit dem von mir isolierten Mikroorganismus in Dosen, welche für Kaninchen, die vorher nicht behandelt wurden, stets tödlich waren. Die erwähnten geimpften Kaninchen verspürten von der Impfung mit meinem Mikroorganismus keinerlei Wirkung. Im Gegensatze hierzu starben die vorher mit B. Moorseele (Typus Enteritidis) geimpften Kaninchen regelmäßig nach der Impfung mit dem von mir isolierten Mikroorganismus.

Identische Resultate erzielte ich bei den Meerschweinchen.

Zwei Meerschweinchen wurden mittels wiederholter subkutaner Injektionen vorerst von kleinen Mengen durch Hitze abgetöteter, hierauf mit lebenden Kulturen des B. Aertryck geimpft.

In ähnlicher Weise wurden zwei Meerschweinchen mit Paratyphusbacillus B behandelt.

Sowohl erstere als letztere überlebten die Impfung einer virulenten Kultur des von mir isolierten Mikroorganismus.

Es starben dagegen zwei Meerschweinchen, welche in der obenangegebenen Weise gegen B. Moorseele geimpft worden waren.



Aus den Resultaten der zahlreichen Agglutinations- und bakteriolytischen Versuche, sowie aus denjenigen der Untersuchungen über aktive Immunität bei den Versuchstieren, sind wir berechtigt zu folgern, daß der von mir aus den Fleischwaren, die die infektiöse Gastro-Enteritisepidemie in Bologna verursachten, isolierte Mikroorganismus der Gruppe Aertryck von de Nobele zugeschrieben werden muß. Derselbe, wie übrigens sämtliche bisher beschriebenen Repräsentanten dieser Gruppe, unterscheidet sich, vom Standpunkte der von mir angestellten immunisierenden Reaktionen aus, durch nichts vom Paratyphusbacillus B. Auf Grund dieser Tatsachen kann man, wie bereits gesagt, dieser Bakteriengruppe auch den Namen „Paratyphöse Gruppe der Bakterien der Fleischvergiftungen" geben.

Alles zusammengefaßt, muß also der von mir isolierte Mikroorganismus als Paratyphusbacillus B identifiziert werden. Unterstützt wird diese Annahme außer durch die aus den von mir angestellten Forschungen sich ergebenden Kriterien auch durch die Tatsache, daß aus den Entleerungen von vieren der Vergifteten mittels des bakteriologischen Verfahrens ein Mikroorganismus isoliert wurde, welcher durch seine Eigenschaften als Paratyphusbacillus B identifiziert wurde.

Die Fleischvergiftungsepidemien, welche durch Bakterien verursacht werden, die weder vom Standpunkte der Kultureigenschaften, noch von demjenigen der immunisierenden Reaktionen vom Paratyphusbacillus B sich unterscheiden, sind von mir zum Teil bereits angeführt worden, als ich die Einteilung der spezifischen Erreger dieser Fleischvergiftungsepidemien in zwei Gruppen erwähnt und gelegentlich gesagt hatte, daß man der Gruppe der durch die Mikroorganismen des Typus Aertryck verursachten Fleischvergiftungen den Namen „Paratyphöse Gruppe der Fleischvergiftungen" geben kann. Dieser Gruppe sind, außer den bereits erwähnten, noch die folgenden Epidemien hinzuzuzählen:

Die von Fischer[1] zu Kiel studierte und die von demselben Autor zu Futterkamp beobachtete Epidemie, bei welch letzterer sowohl aus den Entleerungen der Kranken, als aus dem Fleische und aus den inneren Organen, dem Fleische und der Milch von zwei an Gastroenteritis verstorbenen Kühen ein Mikroorganismus isoliert wurde, der sämtliche Eigenschaften des Paratyphusbacillus B hatte.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIX. — *Festschrift zum 60. Geburtstage von Robert Koch.* Jena 1903.



Die von Uhlenhuth[1] zu Greifswald beschriebene Epidemie, bei welcher der Nachweis des Paratyphusbacillus B nur aus den Entleerungen der Kranken möglich war.

Die von Kutscher[2] zu Berlin beschriebene Epidemie, bei welcher der Paratyphusbacillus B in den verdächtigen Fleischwaren, in den Darmentleerungen und im Urin einiger Kranken und Rekonvaleszenten, sowie in den Organen eines an der Infektion Verstorbenen vorgefunden wurden.

Die jüngsten von Heller[3] in einer kleinen Ortschaft der Schweiz und von Fromme[4] bei Göttingen beobachteten Epidemien.

Aus diesen Beobachtungen sowie aus meinen eigenen ausführlich berichteten ersieht man die Bedeutung des Paratyphusbacillus B oder eines ihm vollständig gleichen Mikroorganismus als ätiologisches Moment bei einigen Fleischvergiftungsepidemien.

Wie erklärt sich aber die Anwesenheit dieser Mikroorganismen in den Fleischwaren? Wird das Fleisch noch bei Lebzeiten des Tieres, dem dasselbe entstammt, von den genannten Bakterien invadiert, oder aber ist das Fleisch ursprünglich gesund und wird erst später mit den genannten Mikroorganismen verunreinigt?

Es ist nicht leicht, in jedem einzelnen Falle auf diese Frage eine befriedigende Antwort zu geben.

Sicherlich kann man, nach Trautmann[5], in der Theorie nicht die Möglichkeit bestreiten, daß das ursprünglich gesunde Fleisch nach der Schlachtung zufälligerweise infiziert werden könne. Wie jedoch durch genaue bezügliche Forschungen nachgewiesen worden ist, ist der gewöhnliche Fall der, daß das die Vergiftung verursachende Fleisch von kranken Tieren herrührt.

Bei der in Bologna aufgetretenen Epidemie kennen wir die Provenienz des die akuten gastro-enteritischen Erscheinungen verursachenden Fleisches nicht. Wir wissen nur, daß zur Zeit der in Rede stehenden Epidemie in Bologna zahlreiche Fälle von Schweinepest vorkamen. Wenn man nun an die zwischen dem B. Aertryk, dem Paratyphusbacillus B (mit denen der von mir isolierte Mikroorganismus zu identifizieren ist) und dem Schweinepestbacillus bestehenden engen Beziehungen denkt, Be-

[1] Zitiert von Kutscher in Kolle u. Wassermann, *Handbuch der pathog. Mikroorganismen.* Ergänzungsband. S. 684.

[2] *Ebenda.* Ergänzungsband. S. 684. — *Diese Zeitschrift.* 1906. Bd. LV.

[3] *Centralblatt für Bakteriologie.* Originale. Bd. XLIII. Hft. 2.

[4] *Ebenda.* Originale. Bd. XLIII. Hft. 8.

[5] *Diese Zeitschrift.* 1903. Bd. XLV.



ziehungen, welche so intim sind, daß sie Veranlassung gaben, diese Mikroorganismen samt dem Mäusetyphusbacillus und dem Psittakosebacillus in eine einzige Gruppe, in die Gruppe Hogcholera, zusammenzufassen, so erscheint die Hypothese nicht unbegründet, daß das Schwein, dessen Fleisch zur Herstellung der inkriminierten Wurstwaren diente, mit Schweinepest behaftet war.

Diese Annahme kann auch durch den Einwurf, daß die, insbesondere während einer Tierseuche, bei der Beaufsichtigung des Schlachtviehs befolgten hygienischen Maßregeln es als ausgeschlossen erscheinen lassen, daß ein mit Schweinepest behaftetes Tier dem Konsum übergeben werden könne, nicht entkräftet werden.

Nocard und Leclainche[1] betonen die Schwierigkeit einer anatomisch-pathologischen Diagnose dieser Krankheit in deren Anfangsstadium und bemerken, daß man bei dieser Infektion der Schweine manchmal kaum eine Geschwürsbildung im Darm antrifft mit einer die Darmwand nicht überragenden leichten Verhärtung derselben.

Aus der Gesamtheit der obigen Forschungen kann man folgern:

1. Der von mir während der im Januar 1906 in Bologna aufgetretenen infektiösen Gastroenteritisepidemie aus den Wurstwaren isolierte Mikroorganismus hat sämtliche morphologischen, kulturellen und biologischen Eigenschaften der Fleischvergiftungsbakterien.

2. Die übereinstimmenden Ergebnisse der mit dem von mir isolierten Mikroorganismus und mit anderen Fleischvergiftungsbakterien angestellten vergleichenden Agglutinations-, bakteriolytischen und Immunisierungsversuche lassen annehmen, daß der pathogene Erreger der Epidemie von Bologna jener Gruppe der alimentären, infektiösen Gastroenteritis-Mikroorganismen angehört, welche durch den Typus Aertryck von De Nobele repräsentiert wird.

3. Da die dieser Gruppe angehörenden, bisher bekannten Mikroorganismen vom Standpunkte der Agglutination, der Bakterioloyse und der aktiven Immunität wie der Paratyphusbacillus B sich verhalten, und da sich der von mir isolierte Mikroorganismus dieser fast allgemein akzeptierten Regel nicht entzieht, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß derselbe der „paratyphösen Gruppe der Fleischvergiftungsbakterien" einzureihen ist.

[1] *Les maladies microbiennes des animaux.* Paris 1903.



[Aus dem Laboratorium der II. Medizin. Klinik der K. Universität Neapel.]
(Direktor: Prof. A. Cardarelli.)

Parasiten und Pseudoparasiten der Nervenzelle.

Vorläufige Mitteilungen über vergleichende Parasitologie des Nervensystems.[1]

Von

Dr. Domenico Pace,
Privatdozent der speziellen Pathologie und Medizinischen Klinik. Präparator der Klinik.

(Hierzu Taf. I—IV.)

Die neueren Ansichten von der Ätiologie der Tollwut, die nach der schönen Entdeckung Negris (1) aufgetreten und von zahlreichen italienischen und fremden Forschern (Daddi, Volpino, Bertarelli, d'Amato, Pace, Luzzani, Abba und Bormans, Zaccaria, Bohne, Maresch, Schüder, Schiffmann, Williams u. a.) kontrolliert und entwickelt worden sind, haben in letzter Zeit angesichts eines unübersteiglich erscheinenden Problems gewissermaßen einen Stillstand erlitten, nämlich des Nachweises der parasitären Natur der Negrischen Körper.

Alle haben das Vorhandensein und die Beständigkeit dieser Bildungen in den Nervenzellen des Nervensystems der an Tollwut gestorbenen Tiere anerkannt, und alle verwerten heute den histologischen Befund als ein ausgezeichnetes diagnostisches Mittel, aber viele sind noch im Zweifel darüber, daß die Negrischen Körper wirklich Protozoen seien.

In einem vor 2 Jahren gehaltenen Vortrage entschied Pianese (2) sehr scharfsinnig den Stand der Frage in folgender Weise:

[1] *Comunicazione al XVI. Congresso di Med. interna. Roma.* Oktober 1906.



„Die Histologen sagen: die Negrischen Körper sind Parasiten; denn wir kennen keinen besonderen degenerativen oder regenerativen Prozeß, der fähig wäre, Körper, wie die von Negri beschriebenen, zu erzeugen; und die Gegner — die Zoologen — sagen: die Negrischen Körper sind keine Protozoen: denn wir kennen kein Protozoon, das in irgendeiner seiner Evolutions- oder Involutionsphasen die Form annimmt, welche die Negrischen Körper zeigen."

Und der Kampf zwischen den Streitenden dauert fort und wird wohl noch eine Weile fortdauern, wie es mit den Thoma-Sjöbringschen Körpern im Krebs, mit dem Guarnierischen Cytorictes variolae in den Pocken usw. geschehen ist.

Inzwischen hat das ätiologische Problem der Tollwut das Interesse der Forscher in der Richtung angeregt, ob es durch Protozoen hervorgerufene Infektionen der Nervenzelle gebe.

Niemand hat sich bisher diese Frage vorgelegt und diese Untersuchung begonnen. Mir aber erschien es nützlich und selbst notwendig, eine solche einfach objektive Forschung zu unternehmen, unbekümmert um die Folgeschlüsse, zu denen dieselbe mich hinsichtlich der ätiologischen Frage der Tollwut hätte führen können. Ich brauche wohl kaum daran zu erinnern, welches Licht die ätiologischen Studien der Malaria verbreiteten, als man anfing, die Sporozoen im Blute der Vögel, der Frösche, der Eidechsen, der Schildkröten und der Fische aufzusuchen. Allerdings hatte Laveran zur Zeit, als er die merkwürdigen Corps en croissant und die Corps sfériques munis de flagella im Blute des malariakranken Menschen fand und zum erstenmal beschrieb, nichts Ähnliches im Blute anderer Tiere gesehen; aber niemand kann leugnen, daß die Natur und die Biologie der Parasiten der menschlichen Malaria immer klarer wurden, als die klassischen Untersuchungen der vergleichenden Parasitologie des Blutes von Gaule, Danilewsky, Grassi, Celli u. a. hinzukamen. Zu erforschen, ob in natura Infektionen der Nervenzelle durch Protozoen vorkommen, bedeutet daher nicht allein unsere Kenntnisse der vergleichenden Parasitologie erweitern, sondern vor allem das Material für jede ernste und fruchtbare Erörterung über die Ätiologie etwa vorhandener Infektionen des menschlichen Nervensystems durch Protozoen vorbereiten.

Die Beobachtungen, die ich in den letzten Jahren gesammelt habe und über die ich heute berichte, sind nur als vorläufige Mitteilungen über eine vergleichende Parasitologie des Nervensystems zu betrachten, die noch zu schaffen ist. Sie werden vor allem Licht über einige endozelluläre Bildungen bringen, die ich Pseudoparasiten der Nervenzelle nenne, und die schon von anderen Autoren, die sich mit der

Ätiologie der Tollwut beschäftigten, beschrieben wurden; und zweitens werden dieselben ein Beitrag sein zur Kenntnis eines wahren parasitären Protozoon der Nervenzelle, das schon 1898 von Doflein entdeckt wurde und dann in Vergessenheit geraten ist.

I. Pseudoparasiten der Nervenzelle.

Im Laufe meiner Untersuchungen über die Tollwut fand ich häufig einige endozelluläre Bildungen, welche auf den ersten Anblick den Eindruck von Protozoen machen (3).

Ich habe diese Bildungen einfach eosinophile Bildungen benannt, weil sie sich mit Eosin stark rot färben, indem man das Methylblau und Eosin nach der Mannschen Methode auf die in Zenkerscher Flüssigkeit, in Müllerscher Flüssigkeit oder auch in Formalin fixierten Gewebe anwendet. Sie nehmen ein verschiedenes Aussehen an und können in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Feinste Körnchen wie Staub oder Sand an einem oder beiden Polen der Nervenzelle;

2. Größere Körnchen, wie wahre Körperchen, wie die vorhergehenden zusammengehäuft;

3. Vereinigte und fast verschmolzene Körperchen um einen zentralen maulbeerartigen (morula-) oder rosettenartigen Kern.

Ein Blick auf Taf. I und II wird besser als jede Beschreibung eine Vorstellung von diesen eigentümlichen Bildungen geben, vor allem von den Maulbeer- und Rosettenformen, welche aufs genaueste an einige Phasen der Sporulation der Protozoen erinnern.

Wo finden sich diese Bildungen? und welche Bedeutung haben dieselben?

Ich habe, wie oben gesagt, diese Bildungen zuerst in den Nervenzellen, besonders in den großen Ganglienzellen des Lyssakranken gefunden; ich fand sie aber später auch in denen von an ganz anderen Krankheiten, wie Aorteninsuffizienz, Marasmus senilis, Gehirnsyphilis usw., verstorbenen Menschen (Taf. III, Fig. 3). Dominici (4), im Institut der allgemeinen Pathologie in Rom (Prof. Bignami), hat diesen meinen Befund bestätigt. Aus diesem Grunde sind diese Bildungen als Pseudoparasiten der Nervenzelle zu betrachten.

Ich hatte Veranlassung, die Aufmerksamkeit vor einigen Jahren darauf zu lenken, als einige Beobachter (Volpino, Guarnieri, Daddi, di Vestea u. a.) jene Formen in Beziehung zu den Negrischen Körpern brachten, und ich komme heute gerne wieder aus folgenden zwei Gründen

darauf zurück: 1. damit die Histologen mit regerem Interesse diese eosinophilen Bildungen studieren, die nach meinen Untersuchungen als ein normales Attribut der Nervenzelle zu betrachten sind, und 2. damit diejenigen, welche die histologische Diagnose der Tollwut vornehmen, jene Bildungen nicht mit den kleinsten Stadien der Negrischen Körper verwechseln.

Und daß wirklich eine solche Verwechslung stattfinden kann, bestätigt auch Luzzani (5), indem im Laboratorium von Golgi in Pavia auf Grund jener eosinophilen Bildungen die Diagnose auf Tollwut bei einer Katze gestellt wurde, die dann beim Experiment als nicht wutkrank gefunden wurde. Und andererseits wissen wir noch nicht, was diese feinsten eosinophilen Granulationen der Nervenzelle sind und welche Funktion sie haben.

Ich habe schon die Hypothese geäußert (Pace [1]), daß sie irgendwie im Verhältnis zu der Bildung des braunen Pigments der Nervenzelle stehen und habe sie mit den Levischen fuchsinophilen Körnchen, den Heldschen Neurosomen, den Marburgschen erythrophilen Körnchen, den Olmerschen amphophilen, den Marinescoschen oxyneutrophilen Körnchen verglichen.

Heute ist die Frage: sind dieselben identisch mit den Körnchen, die Babes (6) kürzlich als die aktiven Parasiten der Tollwut bezeichnet hat? Es ist ja bekannt, daß Babes den Negrischen Körpern jede Bedeutung abspricht, die er „comme le résultat d'une forte réaction locale de la cellule, provoquée par l'invasion du parasite et suivie de l'incapsulation et de la séquéstration du parasite du côté de la cellule“ betrachtet, und daß er im Innern der Nervenzellen der an Tollwut gestorbenen Tiere sehr feine Granulationen beschreibt, „qui forment une espèce de poussière fine“, der nach der kombinierten Silbermethode von Cajal und Giemsa sich teils schwarz und teils blaßblau färbt, also wie das Protoplasma gewisser Mikroben auf Silber und Anilinfarben reagiert. Gewiß ist die Analogie zwischen diesem Babesschen feinsten Staub und dem oben von mir beschriebenen eosinophilen roten Sande sehr groß, aber es sind noch durchaus geeignete Kontrolluntersuchungen notwendig, um zu entscheiden, ob die Babesschen schwarzen Körnchen zu den Parasiten oder den Pseudoparasiten der Nervenzelle zu rechnen sind.

[1] A. a. O.

II. Parasiten der Nervenzelle.

Ich gehe jetzt zur Beschreibung einiger Bildungen über, die 1902 zufällig von Dr. Anacleto Romano (7) in den elektrischen Zellen sehr junger Exemplare von Torpedo ocellata gefunden wurden und über deren wahre Natur ich kein entscheidendes Urteil zu geben imstande bin (Taf. II).

Ich erwähne dieselben, damit man sehe, wie schwer in einzelnen Fällen eine scharfe Unterscheidung zwischen den endozellulären Bildungen und den kleinsten Angehörigen der Tierreihe fällt.

Der Freundlichkeit Hrn. Dr. Romanos danke ich die Gelegenheit, mit der Mannschen Methode (die ich auch in den vorhergehenden Untersuchungen benutzte) eine größere Zahl von Schnitten des elektrischen Organs sehr junger Torpedo zu behandeln. Die Stücke wurden in Sublimat fixiert. Mit der Mannschen Methode haben die elektrischen Riesenzellen eine mehr violette als bläuliche Farbe angenommen, und der Kern und die zahlreichen chromatischen Körperchen haben ebenfalls die Zwischenfarbe, nicht die des reinen Rot angenommen, wie man sie gewöhnlich mit der genannten Methode erhält. Es überrascht dabei das Vorhandensein eines und zuweilen zweier rundlicher Körper in diesen Zellen, von hyalinem Aussehen und blaßroter Farbe in einem der Pole des Cytoplasma, zuweilen zur Seite des Kerns und manchmal am Anfang des nervösen Fortsatzes und zuweilen fast außerhalb der Zelle, die sie in einer Einbuchtung enthält. Bei schwacher Vergrößerung würde man diese runden Körper als homogen betrachten, aber bei starker (z. B. Oc. comp. 6 Zeiss, Ob. $^1/_{12}$ Imm. Reich.) ergibt es sich, daß sie (Taf. II) aus einer inneren acidophilen Schicht von roter Farbe, die verschiedene rote Körnchen von verschiedener Größe enthält, und aus einer äußeren basophilen deutlich strahlenförmigen Schicht von blauer Farbe bestehen.

Was sind diese Bildungen? Sind es Blutkörperchen in regressiver Metamorphose, zufällige Pigmentanhäufungen, Produkte von Karyorrhexis oder von Proliferationsvorgängen in der Zelle, sind es Parasiten?

Romano behauptet entschieden, daß es Parasiten sind, und gewiß entspricht die besondere Struktur, die ich mit der von mir angewandten Methode dargestellt habe und die etwas von der Beschreibung Romanos selbst abweicht, mehr einem organisierten Wesen als irgendeiner der degenerativen oder auch künstlichen Bildungen, der die Nervenzelle ausgesetzt sein kann. Immerhin bedarf es weiterer Studien, um diese speziellen endozellulären Bildungen zu individualisieren, und es lohnte sich wohl der Mühe, daß die Zoologen diese Forschungen in dem von uns angegebenen Material fortsetzten, um unsere Kenntnisse in der vergleichenden Parasitologie des Nervensystems zu erweitern.

Es existiert bis jetzt nur ein einziger wissenschaftlich und sicher festgestellter Parasit der Nervenzelle, nämlich das Nosema Lophii Dofleins (Taf. I, Fig. 7 und IV).

Dieser Parasit ist ein Sporozoe und gehört nach der Klassifikation Dofleins (8) zur Unterordnung der Mikrosporidien und zur Gruppe der Glugea. Er wurde von Doflein 1897/98 im Nervensystem des Lophius piscatorius, welcher im Golf von Neapel und im Meer von Rovigno lebt, entdeckt und studiert. Es scheint, daß der größte Prozentsatz an infizierten Lophiusexemplaren im Meere von Rovigno gefunden wurde. Und Doflein erklärt diesen leichten und reichlichen Fischfang gerade mit der speziellen Lokalisation des Parasiten, welcher besonders die Sinnes- und Bewegungsnerven befällt und in den Tieren eine Schwächung ihrer Sinnes- und Bewegungsorgane und hauptsächlich eine bemerkenswerte Abmagerung hervorbringt. Hier in Neapel in unserer Zoologischen Station, wo der Lophius piscatorius häufig zu histologischen und embryologischen Untersuchungen benutzt worden ist, hat sich niemand besonders mit dieser sehr interessanten parasitären Infektion beschäftigt. Ich muß öffentlich meinem Kollegen Dr. Tagliani, Koadjutor des Lehrstuhls der Zoologie der k. Universität und unserer zoologischen Station, meinen Dank aussprechen für die Abtretung zweier schon in Müllerscher Flüssigkeit fixierten und in Alkohol aufbewahrten Nerven eines Lophius piscatorius, die mir zu dieser Arbeit dienten.

Die zwei Nerven, die ich nebenstehend in dreimaliger Vergrößerung abgezeichnet darstelle (Taf. IV, Fig. 8), haben im Niveau der Spinalganglien jeder eine kleine Geschwulst von der Form einer Weintraube. Doflein sagt, daß diese die Prädilektionsstelle des Parasiten ist: man kann daher von einer wahren Nervengeschwulst durch Protozoen reden.

Die Beeren der von diesen Geschwülsten gebildeten Traube sind aufs engste aneinander gedrängt; und zwischen den Beeren findet sich ein Gewebe, welches teils Bindegewebe, teils, wie man besser unter dem Mikroskop sieht, nervöses Gewebe ist und Nervenfasern und Reste des Nervenganglions enthält. Auch aus der hier beigefügten Figur sieht man, daß außer dem nervösen Hauptaste noch viele kleine Nervenfasern da sind, die durch die exzentrische Entwicklung und durch die Proliferation der Beeren der Geschwulst fast abgetrennt sind.

Wir kommen nun zur inneren Struktur dieser Bildungen.

Meine Untersuchungen sind für jetzt nur eine Nachuntersuchung der mit höchstem Fleiß gemachten Arbeit Dofleins. Ich muß sogar hinzufügen, daß die Nachprüfung in einigen Teilen notwendigerweise unvollständig ist, da mir die Gelegenheit gefehlt hat, frische Geschwülste und



Parasiten, sowie solche Stücke zu untersuchen, die in geeigneten Flüssigkeiten und sicher besser als in der Müllerschen Lösung fixiert waren.

Indem ich mir vorbehalte, diese Untersuchungen mit frischem Material zu wiederholen, welches ich im nächsten Winter zu erhalten hoffe, wenn in unserer zoologischen Station der Fang des Lophius piscatorius anfangen wird, lege ich für jetzt die Resultate der bis heute von mir ausgeführten Untersuchungen vor.

Ich habe zahlreiche Schnitte sowohl der Geschwulst, wie des peripheren Nervenastes gemacht und dieselben mit Safranin, nach der Mannschen Methode (Methylblau und Eosin), nach der Methode von Boccardi (Toluidinblau und Erythrosin), mit Hämatoxylin-Eosin, mit Osmiumsäure-Safranin behandelt.

Die Taf. IV, Fig. 6 gibt ein genaues Bild von der Struktur der Geschwulst bei schwacher Vergrößerung. Man sieht auf der einen Seite (*a*, *b*, *c*) Zysten von verschiedener Größe, von einer sehr zarten Kapsel umgeben, mit feinem und dichtem granulösem Inhalt, welcher sich mit den Anilinfarben verschieden färbt; und auf der anderen Seite (Taf. IV, Fig. 6 *d*) hier und da zerstreut oder in Inseln Nervenzellen, Reste des von dem Parasiten ergriffenen Gangliums. Alle jene Körnchen sind nun weiter nichts als Millionen und Millionen von Sporen, welche vollständig die Zysten ausfüllen. Gewöhnlich ist jede Zyste nur für sich; aber man sieht auch einige, welche aus der Verschmelzung von zwei oder drei anderen benachbarten Zysten entstanden sind.

Ich habe Zysten gefunden, welche sich mit jeder Färbungsmethode schwach, unbestimmt oder gleichmäßig färben; es sind dieses alle Zysten mit reifen Sporen: Zysten des ersten Typus nach Doflein.

Ich habe dann jüngere Zysten gefunden, die Doflein den zweiten Typus benennt; hier bräunt sich die peripherische Schicht mit Osmiumsäure und färbt sich rot mit Safranin — dies sind unreife Sporen —, während die innere Schicht sich mit Gentiana violettblau färbt — dies sind reife Sporen —. Das Braunwerden der peripherischen Schicht durch Osmiumsäure bedeutet, daß hier Fett existiert, und es scheint, daß die unreifen Sporen selbst es enthalten und es bei der Umwandlung in reife Sporen ausnutzen (Doflein).

Die jüngsten Zysten des dritten Typus, nach Doflein, zeigen schließlich eine äußere Zone mit wenigen Sporen und vielen Kernen des Parasiten und die innere Zone mit den von der Osmiumsäure braungefärbten Sporen.

Wie mir scheint, ist die von mir benutzte Mannsche Methode geeigneter als jede andere, die verschiedenen Zonen dieser Zysten zu unterscheiden.

Jede derselben besteht aus 4 Zonen:

1. Eine äußere Zone mit zarten Fasern, die wir als Kapsel betrachten könnten, die es aber nicht ist, da auch sie von dem Parasiten ergriffen ist; manchmal bemerkt man sogar zwischen den Maschen der Fasern Zellenstreifen voll Sporen, welche die Pansporoblasten sind.

2. Eine Zone von hellblauer Farbe mit zahlreichen Kernen des Parasiten und zahlreichen Sporen; es würde das die Schicht der reifen Sporen sein.

3. Eine Zone von blauvioletter Farbe, die als die Zwischenzone zwischen der vorhergehenden und der folgenden zu betrachten ist.

4. Eine zentrale Zone, welche sich mit Eosin stark rot färbt und die der Schicht der unreifen Sporen der jüngsten Zysten entsprechen würde.

In Taf. IV, Fig. 6 in der Zyste *b* finden sich zwei Reifungskerne der Sporen, während es in *c* drei sind. Und diese Tatsache bestätigt, was auch Doflein beobachtet, daß nämlich die Reifung nicht immer vom Zentrum ausgeht, sondern unregelmäßig von verschiedenen Zentren aus.

In der Zyste *a* hat man dagegen eine partielle Inversion der chromatischen Reaktion der Zonen. Die rote Zone der unreifen Sporen findet sich äußerlich und die blaue im Innern, wie in den Zysten des zweiten Typus von Doflein.

Wenn man indes starke Vergrößerungen anwendet, erkennt man die runde, ovale oder bohnenartige Form dieser Sporen, besonders der rotgefärbten; und in mehreren Präparaten sieht man, daß diese Sporen einen oder zwei hellglänzende Räume enthalten, wie Doflein es beschreibt.

Ich will nicht weiter auf diese Einzelheiten eingehen, indem ich mir vorbehalte, ein endgültiges Urteil nach weiteren Untersuchungen, die ich mit frischem Material ausführen werde, abzugeben.

Wie entsteht denn nun die Zyste?

Die Zyste entsteht durch die Infektion der Nervenzelle. Und unsere ganze Aufmerksamkeit muß sich den Nervenzellen des Gangliumrestes zuwenden.

Das Nosema lophii greift die Nervenzelle mit einer oder mehreren Sporen an, welche als mononukleäre Keime, fast immer von einem Hof umgeben, der einer Kapsel ähnelt, im Protoplasma erscheinen. In meinen Präparaten, vielleicht wegen der wenig geeigneten Fixierung, sind diese Höfe um die Parasiten dunkler und die parasitären Körper zeichnen sich nicht immer scharf ab. Sie färben sich schwach, sei es mit Safranin oder mit Hämatoxylin, und mit der Mannschen Methode färben sie sich nie rot, wie es mit den in den Zysten enthaltenen Sporen geschieht, sondern immer unbestimmt blaßbau.



In Taf. I, Fig. 7 zeigt die Nervenzelle *a* 14 Körperchen im Plasma; in zweien derselben ist der Kern schon gespalten und findet sich an den zwei Polen wie zwei kleine Halbmonde, indem er so an die typischen Formen der Kerne von Glugea erinnert. Ein ähnliches Bild beobachtet man in der Nebenzelle *b*. Hier sieht man sogar in demselben Raum schon drei junge Parasiten.

Ist die Nervenzelle von dem Nosema ergriffen, so findet ein rasches Wachstum der Sporen im zellulären Plasma statt, der Kern wird nach der Peripherie verschoben, wie in der Zelle *b* (Fig. 7), und so wird auch der Rest des Zystoplasmas begrenzt, indem allmählich die Zelle sich in eine kleine Zyste voller Sporen umwandelt.

Doflein verzeichnete noch eine weitere bemerkenswerte Tatsache, daß nämlich diese Mikrosporidien nicht nur die Nervenzellen, sondern auch die näheren Bindegewebszellen befallen. In Fig. 7 habe ich in *c* und *d* einige dieser Zellen mit einem oder zwei Parasiten im Innern abgezeichnet.

In vielen Präparaten schließlich, längs den nervösen Hauptästen, jenseit der Traubengeschwulst, also in einer gewissen Entfernung von der Zone der Ganglienzellen, habe ich eine oder zwei sehr junge Zysten aufgefunden, fast ohne Kapsel, von Nervenfasern umgeben und voll von Parasiten, welche mit der Mannschen Methode entweder alle die rote Farbe annehmen, oder aber die des Zentrums die rote Farbe und die der Peripherie die violette Farbe.

Diese von Doflein nicht angegebene Eigentümlichkeit scheint mir wichtig, um einen extrazellulären Ursprung der parasitären Zysten des Nosema lophii anzunehmen.

Es ist alsdann natürlich, zu fragen: Ist für die Entwicklung der Zyste die Anwesenheit der Nervenzelle immer notwendig? und wird die Nervenzelle primär oder sekundär von den Mikrosporidien befallen? Wie reagieren das Nervengewebe, das Grundgewebe und die Blutgefäße beim parasitären Angriff?

Kann man diesen Mikrosporidien längs den peripheren und zentralen Wegen folgen, nach dem Rückenmark oder dem Gehirn zu?

Wie verhalten sich diese Parasiten zu den verschiedenen Reagentien und Färbungsmitteln im Innern der Zelle? Das sind so mancherlei Fragen, die eine Antwort verdienen und neue und eingehendere Studien dieses so schätzbaren wie seltenen Materials verlangen.

Mir genügt es, nur den ersten sicher erwiesenen Infektionsfall von Nervenzellen mit Mikrosporidien in Erinnerung gebracht und beschrieben zu haben.



Es ist zu hoffen, daß Studien dieser Art fortgesetzt und erweitert werden, damit die Kenntnisse der vergleichenden Parasitologie des Nervensystems zunehmen, die gewissermaßen den Probierstein allen unseres Wissens auf dem Felde der menschlichen und tierischen Pathologie zu bilden haben.

Meinem hochverehrten Lehrer, Prof. Senator A. Cardarelli meinen aufrichtigsten Dank für die Hilfe und Aufmunterung, die er meinen Untersuchungen zuteil werden ließ.

Anhang.

Während des Druckes der vorstehenden Arbeit habe ich Gelegenheit gehabt, in unserer zoologischen Station einige Exemplare von Lophius piscatorius zu sammeln. Dem äußeren Aussehen nach zeigten dieselben durchaus nichts Abnormes und Hr. Lo Bianco, wohlverdienter Präparator dieser Station, dem ich gern öffentlich meinen Dank für das mir gelieferte Material ausspreche, bedauerte meiner Nachfrage nicht entsprechen zu können, da, wie er mir versicherte, sowohl hinsichtlich des Ernährungszustandes, als auch der Bewegungen, die sie zeigten, jene Tiere als vollkommen frei von jeder Infektion zu betrachten seien. Und trotzdem habe ich bei der Sektion in allen mir gelieferten Exemplaren die Anwesenheit des Nosema nachweisen können mit allen oben beschriebenen Charakteren und nicht nur in den nervösen peripheren Ganglien, sondern sogar selbst im Rückenmark!

Über die Wichtigkeit dieser Tatsache, wie auch über verschiedene andere interessante Befunde, die sich schon aus den bisher mit diesem frischen Material gemachten Untersuchungen ergeben, beabsichtige ich in einer folgenden Arbeit ausführlicher zu berichten.



Literatur-Verzeichnis.

1. Negri, Contributo allo studio dell' eziologia della rabbia. *Boll. della Società med. Chirurgica di Pavia.* Marzo 1903. — Die moderne Literatur über die Negrischen Körperchen findet sich in: a) Bertarelli, Die Negrischen Körperchen im Nervensystem der wutkranken Tiere. *Centralbl. f. Bakteriol.* 1906. Bd. XXXVII. Nr. 18—20. — b) Gadola, Le nuove vedute sulla eziologia della rabbia. *Gazzetta intern. di Medicina.* Febr. 1906.

2. Pianese, La natura dei corpi di Thoma-Sjöbring nel cancro e dei corpi di Negri della rabbia. *Gazzetta intern. di Medicina.* Gennaio 1905.

3. Pace, Sopra alcune formazioni eosinofile, simulanti i corpi di Negri, nelle cellule dei gangli cerebro-spinali dell' uomo idrofobo. *Riforma med.* 1904. Nr. 25.

4. Dominici, Sul valore della diagnosi istologica nella rabbia. *Il Policlinico.* sez. prat. 1904. Nr. 29.

5. Luzzani Lina, Zur Diagnose der Tollwut. *Diese Zeitschrift.* 1905. Bd. II. S. 305.

6. Babes, Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage. *La Presse méd.* 1906. Nr. 84.

7. Romano An., Per la istogenesi dei centri nervosi elettrici. *Anatomischer Anzeiger.* 1902. Bd. XX. Nr. 21.

8. Doflein, Studien zur Naturgeschichte der Protozoen. III. Über Myxosporidien. *Zoologische Jahrbücher.* Abtlg. Anatomie. 1898. Bd. XI. — *Die Protozoen als Parasiten und Krankheitserreger.* Jena 1901.

Erklärung der Abbildungen.

(Taf. I—IV.)

Tafel I.

Fig. 1. De Prisco Antonio, 6 Jahre alt, an Tollwut am 21. April 1902 gestorben. Spinalganglien. Formalin. **Mann**sche Methode. Koristka Oc. 3, Object. $^1/_{12}$ Imm.

Pseudoparasiten der Nervenzelle.

Drei große Nervenzellen mit eosinophilen Granulationen; *a* Körnchen wie roter Sand an einem Pole der Nervenzelle; *b* desgleichen an beiden Polen der Nervenzelle; *c* um den Kern. Zwischen den feinsten Körnchen sieht man auch größere Körperchen.

Fig. 2. Spinalganglien: wie oben. Eine große Nervenzelle, mit einem gut konservierten und von vielen Leukozyten und epitheloiden Zellen befallenen Kern (Anfangsstadium der Nodules rabiques de van Gehuchten und Nélis). Im Cytoplasma sieht man verschiedene maulbeer- (morula) und rosettenförmige eosinophile Körperchen.

Parasiten der Nervenzelle.

Lophius piscatorius. Cerebrospinale Ganglien durch Nosema lophii infiziert.

Fig. 7. **Müller**sche Flüssigkeit. Safraninlösung. *a, b*: zwei große, von Parasiten ergriffene Nervenzellen; *n:* Kern. *c, d:* vergrößerte Bindegewebszellen, von Parasiten befallen.

Tafel II.

Torpedo ocellata (sehr junges, embryonales Stadium).

Fig. 5. Elektrisches Organ; Sublimat-Mann; Ocul. comp. 6 Zeiss. Obj. $^1/_{12}$ hom. Imm. Reichert.

Eine elektrische Riesenzelle mit Kern und Kernchen versehen; am oberen Pole der Zelle sieht man einen runden Körper, welcher eine strahlenförmige, periphere Schicht und eine zentrale mit acidophilen Körnchen versehene Zone besitzt. Parasit der Nervenzelle (?).



Tafel III.

Pseudoparasiten der Nervenzelle.

Fig. 3. Cipolla Nicola, 52 Jahre alt, Aorteninsuffizienz; Leichenbefund am 30. März 1904. Knotenartiges Ganglium des Vagus: Zenker-Mann-Koristka Oc. 3, Obj. $^{1}/_{12}$ Imm.

Zwei Nervenzellen, von denen man die Kerne nicht sieht; man sieht jedoch die Elemente der Kapsel. Hier sind die Körperchen und die maulbeerförmigen eosinophilen Körperchen an einem Pole der Zelle angehäuft, und es ist bemerkenswert, daß in der Zelle rechts die eosinophilen Körnchen sich mit blaugefärbten basophilen Körnchen und mit den der Nervenzelle eigentümlichen gelben Pigmentkörnchen vermischen.

Fig. 4. Florio Antonio, 47 Jahre alt, am 31. Juli 1903 an Tollwut gestorben. Knotenartiges Ganglium des Vagus; Zenker-Mann-Koristka, Oc. Comp. Zeiss 8. Obj. $^{1}/_{12}$ Imm.

Große Nervenzelle ohne Kern; ein Haufen Körnchen, Körperchen und eosinophile, maulbeerförmige Körnchen an einem Pol der Nervenzelle.

Tafel IV.

Nosema lophii Doflein.

Ein Parasit der Nervenzellen des Lophius piscatorius. Cerebrospinale Ganglien; Müllersche Flüssigkeit.

Fig. 6 desgl. Müllersche Flüssigkeit. Manns Methode. Die Figur zeigt zwei nahe Felder. Zeiss Oc. 3, Obj. A. In derselben sieht man drei parasitäre Zysten *a*, *b*, *c* und ein Stück des Nervengangliums *d*. Jede Zyste ist mit feinsten Körnchen, Millionen von Sporen (Mikrosporidien) erfüllt, welche sich in vier Schichten (von verschiedener Farbenreaktion) anordnen. Die acidophile Schicht ist die der unreifen Sporen.

Fig. 8 desgl. Lophius piscatorius. Zwei cerebrospinale Ganglien durch Nosema lophii infiziert, in Müller'scher Lösung fixiert und dreimal vergrößert.



Aus dem Institut für Infektionskrankheiten zu Tokio.]
(Direktor: Prof. S. Kitasato.)

Typen der Dysenteriebazillen, ihr epidemiologisches Verhalten und serotherapeutische Studien.[1]

Von

Prof. Dr. **K. Shiga**.

I. Typen der Dysenteriebazillen.

(Von Prof. K. Shiga und S. Tsuchiya.)

Nach der Entdeckung der Dysenteriebazillen (1898) wurde ihre ätiologische Bedeutung bei der Dysenterie im Jahre 1900 von Prof. Flexner und Dr. Strong in Manila und fast gleichzeitig von Prof. Kruse in Deutschland bestätigt. Im Jahre 1901 hat Kruse zuerst darauf aufmerksam gemacht, daß der von ihm in Deutschland gefundene Bacillus mit dem Manilastamm von Flexner in bezug auf die Serumreaktion nicht ganz identisch sei. Bei einer Dysenterieepidemie in einer Irrenanstalt hat er eine Art Dysenteriebacillus[2], die er Pseudodysenteriebacillus nannte, gefunden, welche von seinem eigentlichen Dysenteriebazillus morphologisch und kulturell nicht zu unterscheiden, aber in bezug auf die Serumreaktion von demselben abweichend war. Solche Abart oder Varietät der Dysenteriebazillen wurde dann von Spronk[3] (1901) in Holland gefunden. Nachher vermehrten sich die Mitteilungen über die Varietät der Dysenteriebazillen, welche bei Dysenteriekranken gefunden und mit dem

[1] Ein großer Teil dieser Arbeit ist in der dritten Versammlung der „Philippine Islands Medical Association" in Manila am 3. März 1906 vorgelesen und in *The Philippine Journal of Science*, Vol. I, Nr. 5, erschienen.

[2] *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 24.

[3] Baumgartens *Jahresbericht*. 1901.



Manilastamm für identisch gehalten wurden, so daß man ihre ätiologische Bedeutung bei der Dysenterie nicht mehr bezweifeln kann (Müller[1], Vedder und Duval[2], Duval und Basset[3], Park und Durham[4], Park und R. Carrey[5], Gay[6], Martha Wollstein[7], Park, Collins und Goodwinn[8], Hiss und Russel[9] u. a. m.) Im Jahre 1901 entstand eine Kommission zur vergleichenden Untersuchung der Dysenteriebazillen unter Koch. Die Kommission[10] hat Shiga-, Kruse-, Manila-Flexner- und Döberitz-Stamm vergleichend untersucht und bestätigt, daß der Manilastamm in bezug auf die Agglutination von den übrigen zu unterscheiden ist. Martini und Lentz[11] haben die Anschauungen von Kruse bestätigt und noch erweitert. Lentz gelang es nun, den Shiga-Kruseschen Stamm von dem Manilastamm kulturell zu unterscheiden, indem er dazu Mannit-Nährmedium benutzte. Der erstere vergärt Mannit nicht, während der letztere (der Manilastamm) es wohl tut. Ganz unabhängig von dem Lentzschen Versuche haben Hiss und Russel[12] zur gleichen Zeit auch gefunden, daß der von ihnen bei einem Falle von Kinderdiarrhöe gefundene Bacillus, B. „Y" genannt, durch die Fermentierung von Mannit vom Shiga-Kruseschen Stamm sich unterscheidet. Dieser Publikation folgte eine weitere Untersuchung von Hiss.[13] Hiss hat die Dysenteriebazillen, welche er bei Dysenterie und Kinderdiarrhöen isoliert hat, in drei Gruppen geteilt, indem er die Züchtung auf Mannit, Dextrose, Maltose, Saccharose und Dextrin unternahm. Gay[14] hat zwei Gruppen der Dysenteriebazillen in bezug auf die Bakteriolyse und Schutzwirkung des Kaninchen-Immunserums unterschieden. Schließlich gelang Hiss[15] eine zuverlässige Klassifikation der Dysenteriebazillen durch die fermentativen Eigenschaften auf Mannit, Dextrose, Saccharose, Maltose, Dextrin und Laktose. Diese Eigenschaften stimmen auch mit der Agglu-

---

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. Bd. XXXI. Nr. 12.
[2] *Ebenda.* 1902. Nr. 4.
[3] *Ebenda.* 1902. — *American Medical.* 1902.
[4] *New York University Bull. of the med. Science.* 1902.
[5] *Journal Medical Research.* 1903.
[6] *University of Penn. Med. Bull.* 1903.
[7] *Journal Medical Research.* 1903.
[8] *Ebenda.* 1904. Nr. 81.
[9] *The med. News.* 1903.
[10] *Veröffentlichungen aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens.* 1902.
[11] *Diese Zeitschrift.* 1902. Bd. XLI.
[12] A. a. O.
[13] *Journal Medical Research.* 1904.
[14] A. a. O.
[15] *Journal Medical Research.* 1904.

tination und Absorptionsfähigkeit des Agglutinins überein. Es wurde wie folgt eingeteilt:

1. Gruppe fermentiert bloß Dextrose (Shiga, Kruse, Flexners New Heaven Bacillus),

2. Gruppe fermentiert Dextrose und Mannit (Y, Ferran, Seal Harbour Bacillus),

3. Gruppe fermentiert Dextrose, Mannit und Saccharose (Flexner-Strongs Manilastamm) und

4. Gruppe fermentiert Dextrose, Mannit, Saccharose, Maltose und Dextrin (Harris, Gay, Baltimore und Wollsteins Bacillus).

Im Jahre 1905 habe ich mit Dr. Ohno über die Typen der Dysenteriebazillen in Japan gearbeitet, indem wir uns möglichst viele Stämme der Dysenteriebazillen aus den verschiedenen Gegenden kommen ließen und einer genauen Untersuchung unterzogen. Im ganzen haben wir 74 Stämme in der Hand, welche im Jahre 1905 bei der Dysenterieepidemie in Tokio, Ohsaka und einigen Provinzen in Japan, in Korea, von den Dysenteriekranken der Japanischen Armee in Manchurien, der russischen Truppen in Port Arthur und auf den kapitulierten russischen Kriegsschiffen isoliert wurden.

Zuerst haben wir die fermentativen Eigenschaften der Dysenteriebazillen auf Mannit und Kohlehydrate[1] (Monosaccharose-Dextrose; Disaccharose-Maltose, Saccharose; Polysaccharose-Dextrin und Laktose) nach dem Vorgehen von Hiss studiert. Die Fermentwirkung der Dysenteriebazillen auf Mannit und Kohlehydrate ist sehr kompliziert und ziemlich schwankend. Auf Grund dieser Eigenschaft konnte Dr. Ohno 74 Stämme, die uns in die Hand gelangten, in 15 Arten gruppieren und zwar 6 Arten, die Mannit nicht vergären (sogen. Nonacid bacilli), und 9 Arten, welche dasselbe vergären (sogen. Acid bacilli).[2]

Die Fermentierung von Mannit und Dextrose ist ziemlich konstant; dagegen ist die von Maltose, Saccharose, Dextrin und Laktose sowohl quantitativ als auch qualitativ ziemlich schwankend, so daß es mir unmöglich scheint, die richtige Klassifikation nur auf Grund dieser Eigenschaft allein zu geben. Ich habe deshalb aus unseren vielen Gruppen folgende fünf Typen herausgewählt, deren Fermentierung auf die von uns untersuchten Kohlehydrate ziemlich konstant ist, und die sich voneinander ziemlich gut unterscheiden lassen.

[1] Wir haben Galaktose und Lävulose nicht geprüft, denn Hiss hat schon nachgewiesen, daß die Fermentierung von diesen Kohlehydraten mit der von Dextrose übereinstimmt.

[2] Siehe genauer in der Arbeit von Dr. Ohno, *The Philippine Islands Journal of Science.* Vol. II.



Tabelle I.

Dysenterie-bazillen	Dextrose	Mannit	Saccharose	Maltose	Dextrin	Laktose
I. Typus (Originaltypus)	+	—	—	—	—	—
II. Typus (Varietät 1)	+	+	—	—	—	—
III. Typus (Varietät 2)	+	+	+	—	—	—
IV. Typus (Varietät 3)	+	+	+	+	+	—
V. Typus (Varietät 4)	+	±	+	+	+	—

+ bedeutet Spaltung (rot), — bedeutet keine Spaltung (blau).

Die ersten vier Typen stimmen mit denen von Hiss ganz überein. Ferner haben wir einen fünften Typus hinzugefügt, welcher von Hiss und anderen Forschern noch nicht angegeben ist. Dieser Typus läßt sich dadurch von dem 4. Typus unterscheiden, daß er auf Mannitpeptonwasser nach 24 Stunden die Säurereaktion zeigt, welche aber nach 2 bis 3 Tagen allmählich abklingt und schließlich nach 4 Tagen zur alkalischen Reaktion übergeht und dann so bleibt. Dieser Typus bildet also in der Fermentierung die Mittelform zwischen der sogenannten Nonacid- und Acidform (Lentz) der Dysenteriebazillen.

Die Indolbildung der Dysenteriebazillen ist bei verschiedenen Typen sehr variabel. Das Resultat unserer Prüfungen war wie folgt: Der 3., 4. und 5. Typus bilden Indol sehr leicht in 1 prozentigem Peptonwasser. Die Indolreaktion tritt sehr stark und prompt auf. Der 2. Typus gibt keine Indolreaktion in 1 prozentigen Peptonwasserkulturen nach 1 bis 2 Wochen, aber gewöhnlich nach 3 Wochen eine schwache und selbst dann nicht konstante Reaktion. In 2 prozentigen Peptonwasserkulturen tritt eine deutliche Reaktion schon nach einer Woche auf. Der 1. Typus bildet überhaupt kein Indol.

Die Agglutination der fünf Typen der Dysenteriebazillen stimmt im großen und ganzen mit der Fermentierung von Mannit und Kohlehydraten überein. Zur Agglutinationsprüfung wird das Kaninchenimmunserum empfohlen, da das Kaninchen gegen die verschiedenen Typen der Bazillen ein spezifisches Serum liefert. Das Ziegenimmunserum ist nicht so spezifisch wie das Kaninchenimmunserum, sondern zeigt sehr oft eine starke Gruppenagglutination. Das Pferdeimmunserum ist für unseren Zweck ganz unbrauchbar; es zeigt in der Regel eine ungewöhnliche Gruppenagglutination. In der Agglutination bilden der 1. und 5. Typus die beiden

Extreme; beide Immunsera agglutinieren beide Typen ganz spezifisch und zeigen gegen einander gar keine gemeinschaftliche Reaktion. Mit anderen Worten: beide Gruppen besitzen keinen gemeinschaftlichen Agglutinorezeptorenapparat. Die anderen drei Typen bilden aber im Agglutinationsphänomen die allmählichen Übergänge der beiden oben genannten Endgruppen.

Tabelle II.

Die Agglutination mit dem Kaninchenimmunserum.

B. dysenteriae	I. Typus S.	II. Typus S.	III. Typus S.	IV. Typus S.	V. Typus S.
I. Typus B.	1600	−25	−25	−25	−25
II. „	400	6400	3200	800	400
III. „	−25	6400	6400	200	800
IV. „	100	400	400	6400	800
V. „	−25	100	400	1600	3200

Schließlich ist die Bakteriolyse des Kaninchenimmunserums in vitro auch nicht streng spezifisch, so daß das Kaninchenimmunserum eines Typus oft auch auf die anderen Typen mehr oder weniger wirkt.

Tabelle III.

Bakteriolyse in vitro nach der Neisser-Wechsberg schen Methode.

Eine Reihe Röhrchen enthält:

1. Kaninchenimmunserum in absteigenden Mengen, wie 0·1, 0·035, 0·01, 0·0035, 0·001, 0·00035, 0·0001 ccm,
2. normales Pferdeserum 0·2 ccm als Komplement und
3. 1/500 mg Dysenteriebazillen (Aufschwemmung in 1·0 ccm Kochsalzlösung).

Die Probe wird 4 Stunden lang im Brutschrank bei 37° C gehalten und dann in Agarplatten ausgegossen.

B. dysenteriae	Kaninchenimmunserum vom				
	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	0·0035	0	0	0	0
II. „	Andeutung	0·0035	0	0·01	0
III. „	0	0·0035	0·001	0	0
IV. „	0	0	0	0·001	0
V. „	0	0	0	Andeutung	0·001

Betrachten wir nun die Ergebnisse der oben angeführten Versuche, so stimmen die Fermentierung, Agglutination und Bakteriolyse in vitro nicht ganz überein, sondern geben etwas widersprechende Resultate. Deshalb scheint es mir unmöglich, durch diese Eigenschaften eine exakte Einteilung der Dysenteriebazillen festzusetzen. Indessen behalte ich doch vorläufig die oben angegebene Klassifikation in fünf Typen bei. Die biologischen Eigenschaften der Dysenteriebazillen sind eigentlich von einem zum anderen übergehende und nicht streng unterscheidbare. In bezug auf Fermentierung von Mannit und Kohlehydraten allein konnte Dr. Ohno 15 Arten der Dysenteriebazillen unterscheiden. In der Agglutination und dann in der Bakteriolyse in vitro gelangte er wieder zu einer anderen Einteilung. Solche feinere Einteilung ist in der Praxis ganz unzweckmäßig. Dagegen konnte Dr. Amako seine zahlreichen Materialien in unsere fünf Typen einteilen, auf Grund seiner zahlreichen Versuche über Fermentierung, Agglutination und Bakteriolyse in vivo sowohl mit Kaninchenseren als auch mit Rekonvaleszentenseren. Wir werden noch weiter unten sehen, wie wir diese Einteilung in fünf Typen in der Praxis und zwar in der Serotherapie anwenden können.

II. Vorkommen der speziellen Typen der Dysenteriebazillen bei verschiedenen Epidemien.

Wir haben schon gesehen, daß es außer dem zuerst entdeckten Originaltypus der Dysenteriebazillen noch Varietäten gibt, welche in bezug auf die Ätiologie der Dysenterie, ebenso wie der Originaltypus eine Rolle spielen. Nun fragt es sich, wie der Originaltypus und die Varietäten sich zueinander verhalten. Um diese sehr wichtige Frage zu beantworten, habe ich das Vorkommen der verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen bei verschiedenen Epidemien studiert. Für diesen Zweck habe ich mir mehrere Stämme der Dysenteriebazillen von verschiedenen Provinzen und Ländern kommen lassen und der genauen Untersuchung unterzogen. Bei den Dysenteriekranken in Korea, bei der Dysenterie der japanischen Armee in Manchurien, bei den russischen Truppen in Port Arthur und auf den kapitulierten russischen Kriegsschiffen wurde der Originaltypus in überwiegendem Prozentsatz gefunden. Bei der Epidemie in Tokio und einigen Provinzen Japans kamen dagegen die Varietäten in überwiegender Weise vor. So wurde der Originaltypus bei der Epidemie in Tokio im vorigen Jahre bloß bei einigen Fällen unter etwa 200 Dysenteriekranken gefunden. Dr. Amako hat bei der Epidemie in der Stadt Kōbe im vorigen Jahre eine sehr interessante Erfahrung gemacht. Dort begann die Epidemie



im Juli. Vor dieser Zeit kamen die Dysenterieerkrankungen sporadisch in vereinzelten Stadtteilen vor. Bei diesen Fällen wurden ausschließlich die Varietäten (besonders der 2. und 4. Typus) des Dysenteriebacillus gefunden. Erst im Juni wurde der Originaltypus angetroffen. Von Juli bis Oktober herrschte dort eine große Epidemie, bei der sowohl der Originaltypus als auch die verschiedenen Varietäten durcheinander in ganzen Stadtteilen auftraten. Besonders überwiegend kamen der 1. (Original-), 2. und 4. Typus vor. Später, im November und Oktober, wurde der 1. Typus nicht mehr angetroffen, sondern bloß die Varietäten bei vereinzelten Fällen gefunden (vgl. Tabelle XVIII in der Arbeit von Dr. Amako).

Ich möchte hier der Ansicht Ausdruck geben, daß der von mir erst beschriebene Originaltypus im Jahre 1897, d. h. also zur Zeit, als ich mit meiner Forschung über die Dysenterie anfing, in der überwiegenden Anzahl der Fälle vorkam. Sonst müßte ich damals verschiedenen Störungen begegnet sein; denn ich hatte damals hunderte der Fälle der Dysenterie der bakteriologischen Untersuchung unterzogen und in fast allen Fällen in den Stühlen den Originaltypus gefunden und seine Identifizierung hauptsächlich durch die Agglutinationsreaktion (mit dem Kaninchenimmunserum) vorgenommen. Der Originaltypus ist eine Nonacidform, welche mit dem Kruseschen Bacillus ganz identisch ist. Diese Übereinstimmung muß ganz zufällig gewesen sein, denn Kruse hat 1 Jahr später eine Varietät bei der Dysenterieepidemie in einer Irrenanstalt gefunden. Ebenso zufällig war es auch, daß Flexner und Strong in Manila (1900) zuerst eine Varietät der Dysenteriebazillen gefunden haben, denn der Originaltypus kommt dort auch vor. Durch die Güte von Hrn. Dr. Strong habe ich eine Dysenteriekultur bekommen, die er in Manila im vorigen Jahre von einem Dysenteriekranken isoliert hat, und die ein Originaltypus ist. Aus unseren Erfahrungen können wir schließen, daß mit dem Originaltypus der Dysenteriebazillen zugleich auch die Varietäten überall da, wo die epidemische Dysenterie herrscht, vorkommen.

Hier kann ich solche Fälle nicht unerwähnt lassen, bei denen sowohl der Originaltypus als auch die Varietäten zugleich gefunden wurden. Gay und Duval[1] berichten über drei derartige Fälle der akuten Dysenterie bei Erwachsenen, Hasting[2] zwei und Duval und Shorer[3] sechs der-

[1] Gay u. Duval, Acute dysentery associated wich two Types of B. dysent. Shiga. *Univ. of Penn. Med. Bull.* 1903.

[2] Hasting, A clinical study of B. dysent. in Boston and Vicinity. *Journal Mass. Assoc. Boards of Health.* 1904. Nr. 4.

[3] Duval u. Shorer, Studies from the Rockfeller-*Institutes for med. Research.* 1904. Vol. II.

artige Fälle von Sommerdiarrhöen der Kinder. Dr. Amako[1] hat auch solche Erfahrung bei zwei Fällen berichtet. Von nicht geringerer Bedeutung in der Frage der Dysenteriebazillentypen ist es, daß verschiedene Typen der Dysenteriebazillen bei einer Familienepidemie nachgewiesen wurden. Dr. Amako[1] hat in einer und derselben Familie bei verschiedenen Patienten zwei verschiedene Dysenteriebazillen nachgewiesen und zwar den 1. und 2. Typus bei 5 Kranken in zwei Familien, den 1. und 4. Typus bei 4 Kranken in einer Familie und den 2. und 4. Typus bei 22 Kranken in sechs Familien. Außerdem waren alle diese Epidemien zu gleicher Zeit in einer Familie entstanden, so daß nur an eine Infektionsquelle bei einer Familie zu denken war.

Schließlich erlaube ich mir zu bemerken, daß es nach unseren Erfahrungen keinen Unterschied in der Symptomatologie zwischen der durch den Originaltypus und der durch die Varietäten verursachten Dysenterie gibt. Ebenso können wir keinen großen Unterschied im Verlauf und in der Prognose zwischen beiden Fällen finden.

III. Darstellung des multivalenten Dysenterieserums.

Ich komme nun schließlich dazu, einige Versuche über die Darstellung des Dysenterieserums auf Grund meiner über 1 Jahr fortgesetzten Forschungen zu berichten. Diese Versuche sind vom praktischen Standpunkte aus sehr wichtig, da die Dysenteriebazillen, wie schon oben erörtert ist, in verschiedenen Typen auftreten, welche von dem immunisatorischen Standpunkt aus betrachtet, einander mehr oder weniger entfernt stehen. Für praktische Zwecke genügt es, wenn es gelingt, ein universales Serum, welches gegenüber allen Typen der Dysenteriebazillen wirksam ist, durch die Behandlung von Tieren mit einem Typus herzustellen. Aber das ist eben nicht der Fall. Wir haben schon oben gesehen, daß das Kaninchenimmunserum von fünf Typen der Dysenteriebazillen in seinen agglutinierenden und bakteriolytischen Eigenschaften bis zu einem gewissen Grade spezifisch ist. Deshalb ist es a priori nicht zu erwarten, durch die Immunisierung mit einem Stamm ein gegen alle Typen gleichmäßig wirksames universales Serum zu erhalten. Wir wollen nun sehen, wie sich Pferde in der Immunisierung mit den Dysenteriebazillen verhalten.

Das Pferd reagiert gegen die Dysenteriebazillen ganz anders wie das Kaninchen; das Pferdeimmunserum des Originaltypus ist auch gegen die

[1] Amako, siehe den folgenden Bericht.

anderen Typen mehr oder weniger wirksam. Diese Gruppenwirkung ist aber nicht ausreichend für den therapeutischen Zweck. Bei der Immunisierung der Pferde habe ich einigemal sehr unglückliche, aber lehrreiche Erfahrungen gemacht. Als die Immunisierung eines Pferdes so hoch getrieben war, daß das Tier die Injektion von 25 Agarkulturen des 1. und 2. Typus gut vertragen hatte, bekam das Tier nach einem Intervall von 3 Wochen 25 Agarkulturen des 5. Typus. Es starb am 8. Tage nach der Injektion an Leberruptur (Nr. 6, Juni 1905). Ein zweites Tier bekam 40 Agarkulturen vom 1. und 2. Typus. Nach 14 Tagen wurden dem Tiere 45 Agarkulturen vom 5. Typus injiziert. Nach dieser Injektion stieg die Körpertemperatur rapid auf 39·4° C und ging dann schnell unter die Norm herunter. Das Tier starb am 3. Tage nach der Injektion an Kollaps (Nr. 11, Juni 1905). Eine andere Erfahrung war folgende: Im August 1904 wurde die Immunisierung von vier Pferden gegenüber dem 2. Typus gleichzeitig angefangen. Am 26. Oktober wurde das erste Pferd mit 60 Agarkulturen vom 2. Typus injiziert und ihm dann zweimal, am 7. und 9. November, Blut entnommen. Das zweite und dritte Pferd wurden auch ganz gleich wie das erste behandelt. Beim vierten Pferde war die Immunisierung noch höher als die anderen getrieben; das Tier bekam am 26. Oktober 75 Agarkulturen in das subkutane Bindegewebe. Am 10. und 12. November wurde dem Tier zweimal Blut entzogen. Nach einer 3 monatlichen Erholung wurden die sämtlichen Pferde am 8. Februar 1905 mit je 5 Agarkulturen vom 1. und 4. Typus behandelt. Nach 2 Tagen starben sie alle. Ein fünftes Pferd, welches zuerst mit dem 1. Typus und dann seit 1903 mit dem 2. Typus behandelt war und am 7. September 1904 75 Agarkulturen vom 2. Typus in das subkutane Gewebe bekam, diente zufällig als Kontrolltier. Dem Tier wurde zweimal, am 19. und 22. September Blut entnommen. Als es nach 3 Monaten ganz erholt war, bekam es am 30. Dezember je 5 Agarkulturen vom 1. und 4. Typus in das subkutane Gewebe, also ganz gleich wie die anderen oben angegebenen vier Tiere. Die Körpertemperatur stieg auf 38·9° C, fiel dann aber bis zur Norm ab. Das Tier blieb ganz gesund. Die Symptome intra vitam und die Sektionsbefunde von vier gestorbenen Pferden waren wie folgt:

Am Tage nach der Injektion war die Injektionsstelle stark angeschwollen und sehr empfindlich gegen Druck. Die Körpertemperatur stieg rapid. Appetitlos. Kraftloses und unsicheres Stehen. Hintere Extremitäten sehr schwach und stark abgemagert. Das Tier wurde zuerst stuporös und dann sehr empfindlich, so daß es selbst bei einem kleinen Geräusch starke Aufregung zeigte. Die Ohren bewegte das Tier beständig hin und her. Es traten Zuckungen an den Lippen und dann am ganzen Körper auf. Das Tier stampfte unruhig mit den Vorderfüßen

6*



auf den Boden und stieß sich vorwärts an die Türe. Schließlich konnte das Tier sich nicht mehr aufrecht halten, sondern legte sich auf eine Seite und bewegte unruhig die Extremitäten. Starke Schweißausbrüche am ganzen Körper. Der Puls wurde schwach, klein und zahlreich; Atmen unruhig und das Tier starb.

Sektionsbefund: Eine starke ausgedehnte Infiltration an der Injektionsstelle. Omentum majus und Mesenterium hyperämisch. Die Blutgefäße an der Oberfläche des Dickdarms stark injiziert und die Dickdarmschleimhaut hyperämisch. An der Oberfläche der Milz kleine zahlreiche Blutungen. Die Nieren beiderseits angeschwollen, und ihre Schnittfläche blutreich und getrübt. Die Leber zeigt normales Aussehen. An der inneren Wand der linken Herzkammer zahlreiche kleine Hämorrhagien. Die Lunge beiderseits leicht hyperämisch.

Diese unglücklichen Erfahrungen weisen darauf hin, daß die mit dem 1. und 2. Typus vorbehandelten Pferde gegenüber dem 4. bzw. 5. Typus nicht genug geschützt werden und auch umgekehrt.

Ich erlaube mir noch eine zufällige Erfahrung über die Empfindlichkeit der Pferde gegenüber dem Dysenteriebazillus anzugeben. Ein ganz gesundes Pferd von 356 ^{kg} Körpergewicht bekam zuerst prophylaktisch 5·0 ^{ccm} Tetanusserum gegen den etwa zufällig eintretenden Wundtetanus, wie wir vor der Immunisierung der Pferde gewöhnlich verfahren, und dann am nächsten Tage $^1/_2$ Agarkultur des 1. Typus in das subkutane Gewebe; die Kultur war in 0·5 prozent. Trikresol-Glyzerin (Glyzerin und Trikresol in gleicher Menge) aufgeschwemmt, wurde aber nachträglich als nicht ganz steril nachgewiesen. Am 3. Tage nach der Injektion stieg die Temperatur plötzlich von 37·6 auf 38·8° C. Am 4. Tage wurden 100 ^{ccm} Dysenterieserum subkutan injiziert. Danach sank die Temperatur bis 38·0° C herab; aber keine Besserung des allgemeinen Zustandes. Am 5. Tage wurden 50·0 ^{ccm} Dysenterieserum intravenös und am 6. Tage nochmals 100·0 ^{ccm} subkutan injiziert. Die Temperatur sank danach bis 37·8° C herab; aber der Zustand war nicht gebessert. Nachmittag 4 Uhr starb das Tier, vor Schmerzen tobend. Der Sektionsbefund war mit dem oben beschriebenen übereinstimmend. Diese Erfahrung weist daraufhin, daß Pferde gegen den Dysenteriebacillus ebenso sehr empfindlich sind wie Kaninchen, welche gegen denselben unter unseren Versuchstieren eine ungeheure Empfindlichkeit zeigen.

Ich komme nun zum Hauptthema zurück. Nachdem ich zuerst nachgewiesen hatte, daß das Pferdeimmunserum des Originaltypus der Dysenteriebazillen oder eines der Varietäten derselben nicht allen Typen gegenüber wirksam ist, wollte ich sehen, ob ein universales Serum durch die



kombinierte Immunisierung mit zweierlei Typen wohl erzielt werden könnte. Zu diesem Zwecke wurde die Immunisierung der Pferde in den verschiedenen Kombinationen der Typen Dysenteriebazillen ausgeführt und das so gewonnene Immunserum wurde dann gegenüber den verschiedenen Typen der Bazillen geprüft.

Die angewandte Prüfungsmethode des Serums war die folgende: Absteigenden Mengen des Serums werden 5fach tödliche Dosen der Dysenteriebazillenkulturen zugefügt und dann Mäusen intraperitoneal injiziert. Zur Prüfung des Dysenterieserums empfehle ich Mäuse, deren Empfänglichkeit gegen den Dysenteriebacillus, im Gegensatz zu Meerschweinchen, ungefähr gleich ist. Eine minimale tödliche Dosis einer virulenten Dysenteriebazillenkultur für eine Maus von 12·0 bis 14·0 ^{grm} Körpergewicht beträgt ungefähr 0·08 ^{mg}. Durch die intraperitoneale Injektion dieser Dosis sterben Mäuse innerhalb 24 Stunden.

Von der Agarkultur der Dysenteriebazillen, welche 24 Stunden im Brütschrank gestanden hat, wird eine bestimmte Menge mit einer genau gemessenen besonderen Platinöse herausgenommen und in einer bestimmten Menge Kochsalzlösung aufgeschwemmt, so daß in 1·0 ^{ccm} genau 2 ^{mg} Bazillen enthalten sind. Das Immunserum wird in folgenden Mengen in Reagensröhrchen gegeben: 0·5, 0·25, 0·1, 0·05, 0·025, 0·01 und 0·005 ^{ccm}. Alle Röhrchen werden mit Kochsalzlösung auf 1·0 ^{ccm} aufgefüllt. Dann kommt in alle Röhrchen 1·0 ^{ccm} Bazillenaufschwemmung. Von dieser Mischung werden 0·4 ^{ccm} je zwei Mäusen (12·0 bis 14·0 ^{grm} schwer) intraperitoneal eingespritzt. Da $^1/_5$ der Mischung in jedem Röhrchen injiziert wird, so ist das Serum in den einzelnen Proben in folgenden Dosen enthalten: 0·1, 0·05, 0·025, 0·01, 0·005, 0·025 und 0·001 ^{ccm}. Das Resultat wird nach 24 Stunden beurteilt.

Tabelle IV.

Dysenterieserum		Physiolog. Kochsalzlösg.	Bazillen-Aufschwemmung	Aus der Mischung wird injiziert	Die Mischung 0·4 ^{ccm} enthält:	
					Serum	Bazillenmenge
2 fache Verdünnung	1·0 ^{ccm}	—	1·0 ^{ccm} = 2·0 ^{mg}	0·4 ^{ccm}	0·1	0·4 ^{mg}
	0·5 „	0·5 ^{ccm}	1·0 „	0·4 „	0·05	0·4 „
	0·25 „	0·75 „	1·0 „	0·4 „	0·025	0·4 „
20 fache Verdünnung	1·0 „	—	1·0 „	0·4 „	0·01	0·4 „
	0·5 „	0·5 ^{ccm}	1·0 „	0·4 „	0·005	0·4 „
	0·25 „	0·75 „	1·0 „	0·4 „	0·0025	0·4 „
	0·1 „	0·9 „	1·0 „	0·4 „	0·001	0·4 „

Hier sei bemerkt, daß die Dysenteriebazillen sehr schnell ihre Virulenz einbüßen, so daß sie nach einigen Wochen Aufenthalt in Zimmertemperatur zur Serumprüfung sowohl als auch zur Immunisierung unbrauchbar werden. Es gelang mir ihre Virulenz über ein Jahr gut zu erhalten, indem ich die Stammkultur der Dysenteriebazillen gleich nach dem Isolieren aus den Kranken im Eisschrank aufbewahrte. Beim Gebrauch impft man auf Agar-Agar aus dieser Kultur.

Aus meinen zahlreichen Prüfungen mit verschiedenen Seren werde ich hier einige Beispiele angeben.

Tabelle V.

Titer des multivalenten Pferdeimmunserums.

Serum vom	Titer von	I. Typus	II. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	Tierversuche	0·001	0	0·01	0·05
	Bakteriolyse	0·00035	0·001	0	0
	Agglutination	1 : 1600	1 : 400	1 : 1600	1 : 200
II. Typus	Tierversuche	0·01	0·001	0	0
	Bakteriolyse	0·0035	0·00035	0	0
	Agglutination	1 : 800	1 : 1600	1 : 800	1 : 400
I. u. II. Typus	Tierversuche	0·001	0·0025	0·01	0·05
	Bakteriolyse	0·001	0·001	0	0
	Agglutination	1 : 200	1 : 10000	1 : 800	1 : 400
I. u. IV. Typus	Tierversuche	0·01	0	0·001	0·0025
	Bakteriolyse	0·001	0	0·0035	0
	Agglutination	1 : 800	1 : 200	1 : 600	1 : 100
I. u. V. Typus	Tierversuche	0·0025	0	0·0025	0·001
	Bakteriolyse	0·001	0	0·001	0
	Agglutination	1 : 200	1 : 400	1 : 400	1 : 400

(Hier fehlt der 3. Typus bei der Prüfung, da er schon seine Virulenz eingebüßt hatte und für den Tierversuch nicht mehr geeignet war. Aber in einem anderen Versuche habe ich bewiesen, daß der 3. Typus durch das Serum des 2. Typus fast ebensogut beeinflußt wird, wie der 2. Typus.)

Wie die Tabelle zeigt, wirkt das Serum des 1. Typus mehr oder weniger auch auf den 4. und 5. Typus. Das Serum des 2. Typus wirkt



auf den 1. Typus in schwachem Grade, fast gar nicht auf den 4. und 5. Typus. Dagegen stehen der 4. und 5. Typus einander ganz nahe, so daß das Serum des einen Typus auf die Bazillen des anderen Typus fast ebensogut wirkt, wie auf den eigenen.

Aus diesen Prüfungen geht hervor, daß man ein universales Serum bekommt, wenn man das Immunserum des 1. und 2. Typus und dasjenige des 1. und 4. Typus mischt. Wenn man drei Pferde einzeln gegenüber dem 1., 2. und 4. Typus immunisiert und dreierlei Serum mischt, so bekommt man natürlich auch ein universales Serum. Aber der Nachteil liegt darin, daß der einzelne Titerwert etwa auf ein $^1/_3$ herabgesetzt wird. Zur Immunisierung empfehle ich die alternierende Injektion der Kultur zweier Typen. Injiziert man dem Pferde zwei Typen Bazillen gemischt, so entsteht meist eine heftige Eiterung an der Injektionsstelle, was die Immunität stark herabsetzt. Injiziert man dem Tiere zwei Typen Bazillen zu gleicher Zeit getrennt auf beide Seiten, so wird die Immunität nicht so hoch getrieben, wie durch die alternierende Injektion, weil die Menge des einen Typus nur die Hälfte des Ganzen ausmacht. Ferner sei vermerkt, daß Pferde dem Originaltypus gegenüber sehr empfindlich sind, während sie die Varietäten ziemlich gut vertragen. Deswegen kann man die Immunisierung der Pferde gegenüber den Varietäten ungefähr doppelt so hoch treiben, wie gegenüber dem Originaltypus. Aus diesen Gründen empfehle ich zwei Pferde zugleich zu immunisieren: das eine mit dem 1. und 2. Typus und das andere mit dem 1. und 4. bzw. 5. Typus. Sobald sie hoch immunisiert sind, wird das Serum entnommen und in gleicher Menge gemischt. Auf diese Weise kann man das beste und wirksamste Serum gegen alle Typen Dysenteriebazillen herstellen.

Zum Schlusse möchte ich einen Versuch erwähnen. In der Tabelle V haben wir gesehen, daß das Pferdeimmunserum der einzelnen Typen der Dysenteriebazillen keine spezifische Agglutination, sondern eine ziemlich starke Gruppenagglutination zeigt. Deshalb ist das Pferdeimmunserum zur Differenzierung der einzelnen Typen durch die Agglutinationsprobe nicht anzuwenden. Für diesen Zweck ist das Kaninchenserum allein geeignet. Ebenso ist auch die bakteriolytische Wirkung von Pferdeimmunserum in vitro nicht spezifisch. Es ist noch zu bemerken, daß die Titer der Bakteriolyse in vitro und in vivo (Tierversuch) nicht ganz übereinstimmen. Ein auffallendes Beispiel werde ich hier angeben.

Pferd Nr. 13 wurde mit dem 1. und 2. Typus immunisiert. Sein Serum ergab die folgenden Resultate im Tierversuche.



Tabelle VI.
Tierversuch mit dem Pferdeimmunserum Nr. 13.

Nr.	Maus (Körpergewicht)	Serum	Dysenteriebazillen		Resultat (nach 24 Stunden)
1	13·0	0·01 ccm		0·4 mg	lebt
2	12·0			„	„
3	13·0	0·005 „		„	„
4	12·0			„	„
5	13·0	0·0025 „	Typus I	„	„
6	11·0			„	„
7	11·0	0·001 „		„	tot
8	11·0			„	„
9	15·0	Kontrolle		„	„
1	13·0	0·01 ccm		0·4 mg	lebt
2	12·0			„	„
3	12·0	0·005 „		„	„
4	11·0			„	„
5	13·0	0·0025 „	Typus II	„	„
6	11·0			„	„
7	12·0	0·001		„	tot
8	11·0			„	„
9	13·0	Kontrolle		„	„
1	14·0	0·05 ccm		0·4 mg	lebt
2	12·0			„	„
3	13·0	0·010 „		„	tot
4	12·0			„	lebt
5	14·0	0·005 „	Typus IV	„	tot
6	12·0			„	lebt
7	13·0	0·0025 „		„	tot
8	12·0			„	„
9	13·0	Kontrolle		„	„
1	14·0	0·05 ccm		0·4 mg	lebt
2	12·0			„	„
3	13·0	0·01 „		„	tot
4	12·0			„	„
5	13·0	0·005 „	Typus V	„	lebt
6	12·0			„	„
7	12·0	0·0025 „		„	tot
8	11·0			„	lebt
9	12·0	Kontrolle		„	tot

Nach dem Ergebnisse dieser Versuche wird der Titer des Pferde-Dysenterieserums Nr. 13 festgestellt wie folgt:

Für I. Typus 0·0025
„ II. „ 0·0025

Für IV. Typus 0·005 (?) und
„ V. „ 0·05—0·005 (?).

Tabelle VII.

Bakteriolyse des Pferdeimmunserums Nr. 13.

	Serum in ccm	Normales Pferdeserum	Dysenterie-bazillen	Kolonien auf der Agarplatte			
				I. Typus	II. Typus	IV. Typus	V. Typus
	0·1	0·2 ccm	1/500 mg	∞	∞	tausend	tausend
	0·035	„	„	∞	∞	0	„
	0·01	„	„	∞	fast ∞	0	„
	0·0035	„	„	Tausende	hundert	wenig	„
	0·001	„	„	fast 0	fast ∞	tausend	Tausende
	0·00035	„	„	fast 0	∞	Tausende	„
Kontrolle	0·1	—	„	∞	∞	∞	∞
Kontrolle	—	0·2	„	Tausende	∞	∞	∞
Kontrolle	0·1	—	—	0	0	0	0
Kontrolle	—	0·2	—	0	0	0	0
Kontrolle	—	—	1/500 mg	∞	∞	∞	∞

Wenn wir beide Ergebnisse in Tabelle VI und VII vergleichen, so ergibt sich, daß die Schutzwirkung der geprüften Sera gegenüber sowohl dem 1. als auch dem 2. Typus ganz gleich ist, während die bakteriolytische Wirkung in vitro gegenüber dem 1. Typus etwa 10fach stärker, als die gegenüber dem 2. Typus ist. Die Schutzwirkung des Serums war gegenüber dem 4. und 5. Typus beinahe gleich, während die Bakteriolyse in vitro gegenüber dem 2. und 4. Typus sehr deutlich und gegenüber dem 5. Typus fast gar nicht auftrat.

Bei meinen zahlreichen Prüfungen über die Agglutination habe ich die Erfahrung gemacht, daß die erst kurze Zeit immunisierten Pferde oft ein sehr wirksames Agglutinationsserum (oft 1 : 20000) abgeben, welches gegen Wärme ziemlich resistent ist. Dagegen zeigt das Serum von den mehrere Jahre lang behandelten Pferden meist nur eine schwache Agglutination (etwa 1:500). Solches Serum wird in der Regel durch Erwärmen auf 60° C nach $1/2$ Stunde fast gänzlich inaktiv.[1] Ob diese Differenz auf der Degeneration der Organzelle der Pferde (vielleicht Leberzelle?), welche bei der lang andauernden Behandlung in der Regel eintritt, beruht, wird weiteren Untersuchungen vorbehalten.

[1] Durch den Bindungsversuch wurde die Agglutinoidbildung sicher festgestellt.



Résumé.

Betrachten wir nun die Resultate unserer Versuche, so ergibt sich, daß die Dysenteriebazillen, welche in verschiedenen epidemischen Gegenden oder sogar nur bei einer einzelnen Epidemie vorkommen, in ihren biologischen Eigenschaften und der Immunitätsreaktion sich nicht ganz identisch verhalten, sondern in mehreren Varietäten auftreten. Diese Varietäten sind im morphologischen Verhalten und im Wachstum auf den gewöhnlichen Nährböden[1] mit dem von mir zuerst gefundenen Originalstamm ganz identisch und von demselben nicht zu unterscheiden. Nur dann, wenn sie in Mannit oder verschiedenen Kohlehydraten gezüchtet werden, zeigen sie verschiedene Abweichungen, indem sie bald die eine, bald die andere Verbindung spalten. Auf Grund dieser Fermentationseigenschaften hat Dr. Ohno 15 Varietäten der Dysenteriebazillen unterscheiden können. Aber es war mir von vorneherein klar, daß diese Einteilung von Dr. Ohno nicht alle Varietäten umfaßte. Tatsächlich haben wir später noch einige Varietäten, welche Dr. Ohno übersehen hat, gefunden. Wir haben ferner gesehen, daß die Dysenteriebazillen in der Agglutination, Bakteriolyse und der präventiven Wirkung der Kaninchenimmunsera auch nicht übereinstimmen, sondern eine gewisse Verschiedenheit in mehreren Stufen zeigen. Aber durch die Serumreaktion allein lassen sich die Dysenteriebazillen nicht streng voneinander unterscheiden, indem das Kaninchenimmunserum eine starke Gruppenwirkung ausübt, und ferner die Serumreaktionen nicht parallel vor sich gehen.

In der Bakteriologie ist die Varietätenbildung kein seltenes Vorkommnis. Daß Varietäten bei den Choleravibrionen, Pest-, Prodigiosusbazillen und anderen vorkommen, ist von mehreren Autoren angegeben (besonders weise ich auf die Diskussion beim Vortrag von Hrn. Prof. Neisser über die Mutation in der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin hin). Selbst die Indolbildung in der Typhuskultur ist ausnahmsweise, aber sicher nachgewiesen.[2] Ein Stamm Dysenteriebacillen (nämlich der 5. Typus in meiner Einteilung) hat anfangs Mannit-Lakmus-Peptonwasser rot gefärbt, welche Färbung nach einigen Tagen in blau überging, wobei jeder Irrtum sicher ausgeschlossen war. Dieser Stamm hat nämlich zuerst Mannit und dann Eiweiß gespalten. Nach mehreren Umzüchtungen auf künstlichen Nährböden ging die eiweißspaltende Eigenschaft verloren, so daß das obige Nährmedium nun rot bleibt und nicht mehr in die blaue Farbe

[1] Bezüglich der Indolreaktion kommen wir später darauf zurück.

[2] Ein alter Stamm Typhusbazillen in unserem Institute, welcher schon mehrere Jahre lang auf künstlichem Nährboden umgezüchtet war, zeigte eine schwache, doch deutliche Indolreaktion.



übergeht. Die hohe Toxizität des Shiga-Kruseschen Stammes (nämlich des 1. Typus) gegen Kaninchen wurde von mehreren Autoren besonders betont, während die Varietäten nur eine unbedeutende Giftigkeit gegen Kaninchen zeigen. Aber auch bei anderen Bakterien ist ein solches Verhalten wohl bekannt. Die Toxinbildung der Dysenteriebazillen ist bei einzelnen Stämmen sehr variabel; die Pathogenität der Typhus-, Milzbrandbazillen und Choleravibrionen gegen die Versuchstiere ist nach dem Stamme sehr verschieden. Jedenfalls halte ich es für sehr berechtigt zu schließen, daß die Varietätsfrage bei den Mikroorganismen in der Zukunft größeres Interesse in der Mikrobiologie erregen wird.

Wir erinnern an die Schweinepest- und Schweineseuchebazillen, welche, herstammend von verschiedenen Epidemien, in der kulturellen Eigenschaft mehr oder weniger verschieden auftreten. Smith (1891) hat bei Schweinepestkulturen verschiedener Herkunft von dem morphologischen und kulturellen Verhalten ausgehend eine Hauptform und sieben Varietäten unterschieden. Die Schweinepestbazillen verhalten sich in der Immunitätsreaktion nicht ganz identisch. So ist es im allgemeinen anerkannt, daß das Schweinepestserum in einer Epidemie gute Dienste getan, während es bei einer anderen Epidemie mehr oder weniger vollständig versagte. Aus diesem Grunde wurde die Wirksamkeit des Schweinepestserums von verschiedenen Forschern, wie Schrieber, Beck, Gärtner, Müller, Ostertag, Wassermann u. a. m. bestritten. Es hat sich aber schließlich ergeben, daß die ungleiche Wirkung des Serums gegenüber verschiedenen Stämmen durch die biologische Verschiedenheit der Schweineseuchebazillen verursacht sei. Ostertag und Wassermann schließen aus ihren Versuchen, daß es verschiedene, biologisch nicht vollkommen übereinstimmende Schweineseuchebazillenstämme gibt.

Daß es auch verschiedene Varietäten der Dysenteriebazillen gibt, ist also kein überraschendes Ergebnis. Die Analogie hierzu finden wir in den Schweineseuche- und Schweinepestbazillen. Wie Wassermann mit Recht den dominanten Rezeptor (den Hauptteil des Protoplasmas) und daneben noch eine Reihe von Nebenrezeptoren der Schweineseuchebazillen angenommen hat, gilt das gleiche auch für die Dysenteriebazillen. Wassermann und Ostertag haben ferner vorgeschlagen, ein für die Praxis brauchbares Immunserum (das polyvalente oder besser multivalente Serum) herzustellen, dessen Immunkörper sich möglichst vielen Rezeptoren der verschiedenen Schweineseuchestämme anpaßt. Die sehr befriedigenden Erfolge dieses multivalenten Serums in der Praxis haben schon allgemeine Bestätigung gefunden.

Wir haben schon gesehen, daß die Dysenteriebazillen in mehreren Varietäten auftreten, und daß diese Varietäten in der Fermentierung von



Mannit und Kohlehydraten und in der Serumreaktion sich mehr oder weniger voneinander unterscheiden lassen. Die Fermentierung ist aber nicht sehr konstant, sondern sowohl quantitativ als auch qualitativ sehr variabel. Wir haben sogar einen Stamm gefunden, welcher in Mannit-Lakmus-Peptonwasser anfangs saure und dann nachher alkalische Reaktion gibt. Das beruht wohl darauf, daß zuerst Mannit gespalten und dann nachher Eiweiß angegriffen wird. Durch diesen Befund schon ist die Einteilung in die sog. Nonacid- und Acidform nach Lentz, welche ausschließlich auf der Fermentierung von Mannit beruht, nicht mehr haltbar. Die Acidform von Lentz kann wieder in bezug auf die Fermentierung von Kohlehydraten in mehreren Varietäten unterschieden werden, was schon einige amerikanische Autoren, unter anderen auch Hiss[1] angegeben haben, und was auch von uns bestätigt wurde. Ebenso gibt es auch mehrere Varietäten der sog. Nonacidform, worauf Dr. Ohno hingewiesen hat. Diese Versuche lassen es nicht berechtigt erscheinen, die Benennung „Pseudodysenteriebacillus" von Kruse gegenüber echten Dysenteriebazillen aufrecht zu erhalten.

Da nun die Fermentierung von Kohlehydraten durch die Dysenteriebazillen ziemlich inkonstant und die Serumreaktion (Agglutination und Bakteriolyse in vitro und vivo) nicht ganz spezifisch, sondern eine von einer Varietät zur anderen allmählich übergehende ist, so habe ich fünf Typen in mehreren Varietäten ausgewählt. Diese fünf Typen Dysenteriebazillen sind ziemlich konstant in der Fermentation und ziemlich spezifisch in der Serumreaktion (sie zeigen doch eine starke, regelmäßige Gruppenagglutination durch das Kaninchenimmunserum).

Meine Hauptaufgabe in der vorliegenden Arbeit war, durch die kombinierte Behandlung der Pferde mit fünf Typen Dysenteriebazillen ein bei allen Dysenteriefällen gut wirksames, multivalentes Serum herzustellen. Nach über 1 Jahr fortgesetzten Bestrebungen in dieser Richtung gelang es mir, das erwünschte Serum durch die kombinierte Behandlung der Pferde mit dem 1., 2. und 4. bzw. 5. Typus nach meiner Einteilung zu gewinnen. Dieses neue Serum ist schon seit Ende 1905 in Japan bei mehreren Tausenden von Fällen mit weit besserem Erfolge, als das alte monovalente Serum, angewandt worden. So haben diese Forschungen in der Serumtherapie der Dysenterie einen neuen großen Fortschritt gebracht.

[1] A. a. O.

Dysenterieepidemien und Bazillentypen.

Epidemiologisch-bakteriologische Beobachtungen über die Dysenterie der Stadt Kōbe.

Von

Dr. **T. Amako,**

Direktor am städtischen Krankenhause für Infektionskrankheiten zu Kobe.

I. Die Dysenterieepidemie in der Stadt Kōbe.

Wie sehr die bazilläre Dysenterie in Japan einheimisch und wie tief sie eingewurzelt ist, ergibt sich aus den Ausbrüchen in der Stadt Kōbe, welche in einer der westlichen Provinzen von Honshū liegt und seit etwas über zwei Dezennien alljährlich von dieser Krankheit in einer mehr oder weniger großen Intensität befallen wird, wie sich aus der folgenden Tabelle zahlenmäßig ergibt.

Tabelle I.
Die Dysenteriekranken in der Stadt Kōbe.

Jahrgang	Bewohner	Dysenteriekranke	Dysenteriekranke zu 1000 Bewohnern
1880	57 433	—	—
1881	60 203	3	0·048
1882	62 405	—	—
1883	62 413	1	0·016
1884	70 675	2	0·028
1885	78 252	9	0·115
1886	97 148	7	0·172
1887	103 979	51	0·490
1888	115 954	22	0·189
1889	134 704	91	0·675
1890	136 968	25	0·182
1891	142 965	57	0·398
1892	148 118	108	1·252
1893	153 055	1855	12·120
1894	158 693	408	2·571
1895	161 018	119	0·739
1896	182 625	84	0·460



Tabelle I. (Fortsetzung.)

Jahrgang	Bewohner	Dysenteriekranke	Dysenteriekranke zu 1000 Bewohnern
1897	193 001	109	0·559
1898	214 119	154	0·719
1899	236 159	95	0·402
1900	245 675	102	0·415
1901	259 040	51	0·196
1902	274 449	72	0·230
1903	287 909	87	0·302
1904	297 267	183	0·616
1905	322 131	743	2·301

Die Dysenterieepidemie in Kōbe war im Jahre 1892 plötzlich in die Höhe gestiegen, und im nächsten Jahre erreichte sie den größten Höhestand, so dass 121 unter 10000 Bewohnern (1·2 Prozent) erkrankten. Im folgenden Jahre ging sie schnell und dann allmählich im Jahre 1901 auf den minimalen Punkt zurück. Danach nahm sie an Heftigkeit wieder zu und erreichte im vorigen Jahre, also 12 Jahre nach dem letzten größten Höhestand, wieder ihre frühere Intensität. So sehen wir, wie Hr. Prof. Shiga in der vorangehenden Arbeit bemerkt hat, daß die großen Wogen der Dysenterieepidemie in Kōbe nach einem Intervalle von 12 Jahren wiederkehrten.

Im Jahre 1905 betrug die Zahl der Dysenterieerkrankungen 743; davon wurden 641 Patienten in unser Hospital aufgenommen. Die übrigen 102 Kranken waren teils post mortem durch die sanitäts-polizeiliche Besichtigung aufgefunden worden, teils vor der Aufnahme ins Hospital gestorben.

Unter den oben genannten 641 Dysenteriekranken wurden 526 Fälle der bakteriologischen Untersuchung unterzogen. Bei den übrigen handelte es sich teils um ganz leichte oder verdächtige Fälle, bei welchen der Nachweis der Dysenteriebazillen in den Stühlen negativ ausfiel, teils um solche Fälle, bei denen nur eine ungenügende Untersuchung wegen der Anhäufung der Materialien gemacht wurde.

II. Untersuchungsmethode.

Unsere Untersuchungen der Dejektionen der Dysenteriekranken wurden nach folgenden Gesichtspunkten ausgeführt:

1. Die Dejektionen wurden alle oder alle 2 Tage zur bakteriologischen Untersuchung gesammelt.

2. Nach der Beschaffenheit des Fäces wurden sechs Arten unterschieden: schleimige, schleimig-blutige, schleimig-eitrige, schleimig-blutig-eitrige, Eiter- und brandige Stühle.

3. Der Geruch der Stühle war in dreifacher Weise zu unterscheiden: fäkulenter, spermaähnlicher und fauliger Geruch.

4. Es wurden mikroskopische Untersuchungen auf Amöben und tierische Eier ausgeführt.

5. Die schleimige oder schleimig-blutige Masse in den Stühlen wurde mit einer Platinöse herausgenommen, 2 bis 3 mal in sterilem Kochsalzwasser oder Bouillon ausgewaschen und dann auf die Agarplatte gleichmäßig mit einem gebogenen Glasstäbchen gestrichen.

6. Als Nährmedium wurden die Drigalski- oder Endosche Agarplatte benutzt.

7. Von den Platten, welche 24 Stunden im Brutofen gestanden hatten, wurden möglichst viele Kolonien auf neuen Agar übergeimpft.

8. Daran schlossen sich die Untersuchungen über die morphologischen und kulturellen Eigenschaften und die Agglutination durch das Serum der betreffenden Patienten.

9. Solche Bazillen, bei denen die Agglutinationsprobe positiv ausfiel, wurden als Hauptsammlung, dagegen solche, welche keine Agglutination zeigten, als zur Nebensammlung gehörig im Eisschrank aufgehoben.

10. Bevor die Kranken geheilt das Hospital verließen, wurde Serum entnommen, und die Agglutination dieses Serums gegenüber den aufgehobenen Bazillen geprüft. Solche Bazillen, welche eine deutliche Agglutination zeigten, wurden der biologischen und immunisatorischen Untersuchung unterzogen und bestimmt, zu welchem Typus der Dysenteriebazillen sie gehörten.

Infolge dieser Prüfungen wurden unsere Dysenteriebazillen nach dem Vorgehen von Prof. Shiga in 5 Typen geteilt, wie sie weiter unten erörtert werden.

III. Die morphologischen und physiologischen Eigenschaften der Dysenteriebazillen.

Sämtliche fünf Typen Dysenteriebazillen sind mittelgroße Stäbchen, welche lebhafte Molekularbewegung zeigen. Auf Agar-Agar bilden sie rundliche dünne Kolonien mit bläulicher Nuance bei durchfallendem Licht; nach einigen Tagen werden sie dichter und ziemlich undurchsichtig. Sie sind ausgezeichnet durch eigentümlichen spermaähnlichen Geruch. Keine Gasbildung im Traubenzuckeragar und keine Verflüssigung der Gelatine. Auf der Gelatineplatte bilden sie oft nur eine sich ausbreitende, weinblattartige Kolonie. Kein sichtbares Wachstum auf der Kartoffel; Milch wird nicht koaguliert. Alle diese Eigenschaften gelten für sämtliche fünf Typen Dysenteriebazillen.



Bezüglich der Indolreaktion sei hier bloß folgendes bemerkt. Während alle Autoren darin übereinstimmen, daß die sogenannte Nonacidform der Dysenteriebazillen kein Indol bildet, habe ich bei einem Stamm des ersten Typus (sogen. Nonacidform) nach 4 Wochen in der Peptonwasserkultur eine schwache, doch deutliche Indolreaktion beobachtet. Dies Verhalten erinnert daran, daß auch Indolbildung von Typhusbazillen ausnahmsweise von einigen Autoren schon beobachtet wurde.

IV. Die Fermentierung von Kohlehydraten.

Die Fermentierung von Kohlehydraten durch Dysenteriebazillen (Dextrin, Maltose, Saccharose, Laktose, Glukose, Fruktose und Galaktose, sowie auch von Mannit) habe ich in der Nutrosekultur nach Doerr[1] und auch in Peptonwasser geprüft. Das Medium bestand aus Kohlehydrat 10·0 grm, Nutrose oder Pepton Witte 10·0 grm, NaCl 5·0 grm und Aq. 1000 ccm. Es wurde 1 Stunde im Dampftopf gekocht, filtriert und dann eine sterile Lakmuslösung zugesetzt. Danach wurde die Lösung in Reagensgläser verteilt und 3 Tage lang je 20 Minuten im Dampftopf sterilisiert.

In der folgenden Tabelle findet sich das Resultat der Fermentationsversuche mit je fünf Stämmen aller Typen der Dysenteriebazillen.

Der 1. Typus spaltet Glukose, Galaktose und Fruktose, aber die anderen geprüften Kohlehydrate nicht. Die Fermentierung aller Stämme in diesem Typus ist aber zeitlich nicht übereinstimmend; z. B. spaltet der Stamm Kobayashi Glukose und Fruktose nur langsam, so daß der Farbenumschlag nach 2 Tagen noch nicht deutlich und erst nach 5 bis 7 Tagen ganz deutlich wird, während er bei den anderen Stämmen schon nach 24 Stunden ganz deutlich war. Ebenso ungleichmäßig war die Fermentierung durch die Bazillen vom 2. Typus. Einige Stämme des 4. Typus spalten Saccharose sehr schnell, die anderen hingegen erst nach mehreren Tagen. Der 5. Typus verhält sich gegen Saccharose ebenso wie der 4. Typus. Im 3. Typus gibt es zwei Unterarten in bezug auf die Dextrinfermentierung. Die eine spaltet Dextrin und die andere nicht. Diese zwei Arten habe ich wegen ihres gleichen Agglutinationsverhaltens in einem Typus angeordnet. Ich habe einen Fall beobachtet, bei dem die genannten zwei Arten gleichzeitig bei einem und demselben Kranken gefunden wurden.

Die oben angegebenen Prüfungen wurden im Peptonwasser ausgeführt. Der Nutroselösung nach Doerr ziehe ich das Peptonwasser vor, weil die Fermentierung bei letzterem deutlicher auftritt.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1903. Bd. XXXVII. Nr. 5.



Tabelle II.

Typus	Dysenteriebazillen	Mannit	Glukose	Galaktose	Fruktose	Maltose	Saccharose	Dextrin	Laktose
Typus I	Laboratoriumbacillus (Shiga)	—	+	+	+	—	—	—	—
	Tsuchiya	—	+	+	+	—	—	—	—
	Niu	—	+	+	+	—	—	—	—
	Tamura	—	+	+	+	—	—	—	—
	Tanaka	—	+	+	+	—	—	—	—
	Kobayashi	—	+	+	+	—	—	—	—
Typus II	Tsuneto	+	+	+	+	—	—	—	—
	Tsuji	+	+	+	+	—	—	—	—
	Fukuoka	+	+	+	+	—	—	—	—
	Homma	+	+	+	+	—	—	—	—
	Ohkubo	+	+	+	+	—	—	—	—
Typus III	Fukuda	+	+	+	+	—	+	—	—
	Nakayama	+	+	+	+	—	+	—	—
	Ohtani	+	+	+	+	—	+	—	—
	Kajima	+	+	+	+	—	+	+	—
	Wakida	+	+	+	+	—	+	+	—
Typus IV	Yamaguchi	+	+	+	+	+	+	+	—
	Sanada	+	+	+	+	+	+	+	—
	Mahito	+	+	+	+	+	+	+	—
	Okuyama	+	+	+	+	+	±	+	—
	Koike	+	+	+	+	+	±	+	—
Typus V	Kikuta	±	+	+	+	+	+	+	—
	Washino	±	+	+	+	+	±	+	—
	Funahara	±	+	+	+	+	±	+	—
	Yamaguchi	±	+	+	+	+	±	+	—
	Yamada	±	+	+	+	+	±	+	—

+ bedeutet die Spaltung, — keine Spaltung und ± schwache und langsame Spaltung. Aber ± des V. Typus gegenüber Mannit bedeutet ganz anderes. Das Medium wird durch den V. Typus anfangs rot (Spaltung von Mannit), und dann nach 3 bis 4 Tagen wieder blau (Spaltung von Pepton). Die Einteilung stimmt also mit der von Prof. Shiga ganz überein.

V. Tierversuche.

Die Virulenz der Dysenteriebazillen für Versuchstiere ist je nach den Typen sehr verschieden. Eine minimale tödliche Dosis des 1. Typus für eine Maus von etwa 10 ^{grm} Körpergewicht beträgt $^1/_5$ bis $^1/_{10}$ ^{mg}, die des 2. Typus $^1/_{20}$ bis $^1/_{50}$ ^{mg}, die des 3. Typus $^1/_{25}$ bis $^1/_{50}$ ^{mg}, die des 4. Typus $^1/_{15}$ bis $^1/_{50}$ ^{mg} und die des 5. Typus $^1/_{20}$ bis $^1/_{25}$ ^{mg}. Das ist das Resultat einer Reihe von Tierversuchen, welche mit je 5 Stämmen der 5 Typen,

also im ganzen mit 25 Stämmen angestellt wurden. Der Sektionsbefund war bei allen Typen in der Regel darin übereinstimmend, daß zahlreiche punktförmige Hämorrhagien in dem subkutanen Bindegewebe und am Peritoneum auftraten, der Darmtraktus katarrhalisch injiziert, mit wässerig-schleimigem Inhalt gefüllt und die Blase meist stark dilatiert und prall gefüllt war.

Das Kaninchen ist auffallend empfindlich gegen den 1. Typus, wie schon Prof. Shiga[1] seiner Zeit in seiner ersten Publikation über den Dysenteriebacillus bemerkt hat, und worüber in neuerer Zeit von mehreren Autoren, wie Kruse[2], Rosenthal[3], Kraus und Doerr[4], Flexner[5] eingehende Studien gemacht wurden. Durch die intravenöse Injektion von 0·01 bis 0·001 mg des 1. Typus stirbt ein erwachsenes Kaninchen schon nach 1 bis 4 Tagen, während dagegen die tödliche Dosis des 2. und 3. Typus 2·0 bis 0·5 mg, die des 4. Typus 2·0 bis 0·4 mg und die des 5. Typus 1·0 bis 0·2 mg beträgt. Der Sektionsbefund war bei allen Typen fast derselbe, wie folgt: Blutungen im subkutanen Bindegewebe und am Peritoneum; der Darmtraktus stark injiziert, sehr oft submuköse Blutungen der Darmwand. Der Dünndarm enthält eine schleimige, oft blutige Flüssigkeit. Der Blinddarm des Kaninchens ist in der Regel der Hauptschauplatz der Dysenterieinfektion. Seine Falten sind ödematös angeschwollen und katarrhalisch injiziert; oft zeigen sich Blutungen in der Schleimhaut des Blinddarms.

Die auffallende hohe Toxizität des 1. Typus für Kaninchen erschwert die Immunisierung, da das Tier selbst die Injektion von 0·01 mg abgetöteter Kultur meist nicht verträgt und an Marasmus verendet. Dagegen bietet die Immunisierung mit den Varietäten (2. bis 5. Typus), sogar mit lebender Kultur, keine Schwierigkeit.

VI. Agglutination.

Mit dem Blutserum von mehreren Kranken, welches durch die Applikation von Blasenpflaster gewonnen wurde, wurde die Agglutination gegenüber allen Typen Dysenteriebazillen geprüft. In der folgenden Tabelle wird bloß das Resultat von je fünf Patientenseren gegenüber den fünf Typen repräsentiert.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* 1898. Nr. 24.
[2] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.
[3] *Ebenda.* 1904.
[4] *Wiener klin. Wochenschrift.* 1905. Nr. 7.
[5] *Journ. of experim. Med.* 1906. Vol. VIII. Nr. 4.



Tabelle III. Der Agglutinationstiter von Krankenseren gegenüber fünf Typen Dysenteriebazillen.

Serum v. Dysenteriekranken		I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
Typus I	Tsuchiya .	200—500	0	0	50—100	50
	Kobayaschi	200—500	0	0	50	0
	Niu . . .	100	0	50	0	0
	Tamura . .	200	50	0	100	0
	Tanaka . .	500-1000	50	0	0	0
Typus II	Takaschima	0	500	200	100	50
	Tsuji . . .	50	1000	500	200	100
	Matsuo . .	0	500	200	50	0
	Homma . .	50	500	200	100	50
	Ohkubo . .	0	500	200	100	50
Typus III	Fukuda . .	0	200	500	100	0
	Nakayama .	0	100	200	100	0
	Ohtani . .	0	100	200	100	0
	Kajima . .	0	50	100	50	0
	Wakida . .	0	50	100	50	0
Typus IV	Yamaguchi	50	100	100	500	200
	Sanada . .	0	100	50	200	50
	Mahito . .	50	200	100	500	100
	Okujama .	0	50	0	100	0
	Koike . .	50	100	50	200—500	100
Typus V	Kikuta . .	0	0	0	0	200
	Washino .	0	50	50	50	500
	Funahara .	0	0	50	100	500
	Yamanouchi	0	0	0	0	100
	Yamada . .	0	50	50	200	500

Wie aus diesen Prüfungen zu ersehen ist, stimmt die Widalsche Reaktion gut mit der Fermentierung von Kohlehydraten überein. Zwar trat die Reaktion speziell bei dem eigenen Typus stark auf, doch zeigt sie eine starke Gruppenagglutination, welche vom nächstgelegenen Typus zum entferntgelegenen allmählich absinkt. Um dieses Verhalten übersichtlich zu machen, wird die Durchschnittszahl des Agglutinationstiters in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle IV.

Serum v. Dysenteriekranken	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	460	20	10	50	10
II. „	20	600	260	110	50
III. „	0	100	520	80	0
IV. „	30	110	60	360	90
V. „	0	20	30	70	360



Die Agglutination der Immunsera der mit je einem Typus Dysenteriebazillen vorbehandelten Kaninchen gegen mehrere Stämme jedes Typus ist in der folgenden Tabelle zusammengestellt, in der bloß zwei Stämme des einzelnen Typus erwähnt sind.

Tabelle V. Der Agglutinationstiter von Kaninchenimmunsera.

Kaninchenimmunserum		I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
Typus I	Laboratorium-B.	100—200	50	50	0	0
	Tsuchiya . . .	200	50	50	50	0
Typus II	Takashima . .	0	5000	2000	500	200
	Tsuji	0	5000	1000	1000	500
Typus III	Fukuda . .	50	500	2000	200	100
	Nakayama .	50	100	1000	100	50
Typus IV	Yamaguchi .	50	200	200	2000	100
	Sanada . .	50	200—500	200	5000	200
Typus V	Kikuta . .	50	100	100	200	5000
	Washino . .	50	200	100	500	5000

Die Durchschnittszahl des Agglutinationstiters ist aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle VI.

Serum vom	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	200	50	50	25	0
II. „	0	5000	1500	750	350
III. „	50	300	1500	150	75
IV. „	50	350	200	3500	150
V. „	50	150	100	350	5000

Sowohl die spezifische als auch die Gruppenagglutination der Kaninchenimmunsera decken sich mit denen der Krankensera. Nur ist der Bereich der Gruppenagglutination der Krankensera etwas größer als die der Kaninchensera. Dies Verhalten wird aus der folgenden Tabelle ersichtlich.

Tabelle VII.

	Serum von	Der Bazillentypus, nach der Größe des Agglutinationstiters angeordnet				
I. Typus	Kranken	1.	4.	2.	5.	3.
	Kaninchen	1.	2.	3.	4.	
II. „	Kranken	2.	3.	4.	5.	1.
	Kaninchen	2.	3.	4.	5.	
III. „	Kranken	3.	2.	4.	5.	1.
	Kaninchen	3.	2.	4.		
IV. „	Kranken	4.	2.	5.	3.	1.
	Kaninchen	4.	2.	3.	5.	1.
V. „	Kranken	5.	4.	3.	2.	
	Kaninchen	5.	4.	3.	2.	1.

Wie groß der Agglutinationstiter des normalen Kaninchenserums gegen jeden Typus Dysenteriebazillen ist, wird in der folgenden Tabelle angegeben, in der die Ergebnisse der Prüfungen des Serums von zehn Kaninchen zusammengestellt sind.

Tabelle VIII.

I. Typus	10— 20	III. Typus	10—20
II. „	20— 50	IV. „	10—20
III. „	20—100		

Normalagglutinin ist im Kaninchenserum gegenüber dem 1., 4. und 5. Typus nur wenig vorhanden, gegenüber dem 2. und 3. Typus dagegen meist in größerer Menge. Aber sein Maximaltiter gegenüber allen Typen überschreitet nicht 1:100.

VII. Tierversuch mit dem Immunserum.

Zum Tierversuche mit dem Dysenterieserum sind Mäuse zu empfehlen, einmal weil sie in einer großen Anzahl leicht zu haben sind, dann weil sie beim gleichen Körpergewicht eine fast gleichmäßige Empfindlichkeit gegen den Dysenteriebacillus zeigen. Die 10fach tödliche Dosis der Agarkultur, welche 18 bis 24 Stunden bei 37° C gestanden hatte, wurde mit fallenden Mengen Serum gemischt und dann den Mäusen intraperitoneal injiziert. Die minimale tödliche Dosis der Dysenteriebazillen gegenüber einer Maus von etwa 10 grm Körpergewicht beträgt:

Stamm	Kobayashi	(1. Typus) . .	0·1 mg.
„	Ohkubo	(2. „) . .	0·02 „
„	Nakayama	(3. „) . .	0·02 „
„	Yamaguchi	(4. „) . .	0·04 „
„	Yamada	(5. „) . .	0·04 „

Hier sieht man, daß die Virulenz der Dysenteriebazillen für Mäuse sich ganz umgekehrt verhält als für Kaninchen, so daß Mäuse für den 2., 3., 4. und 5. Typus 3- bis 5fach empfindlicher sind als für den 1. Typus, während Kaninchen für den 1. Typus eine äußerst starke Empfindlichkeit und für die anderen Typen nur eine schwache Empfindlichkeit zeigen.

Die Ergebnisse des Tierversuchs mit Rekonvaleszentenserum von Dysenteriekranken sind für die einzelnen Typen aus der folgenden Tabelle zu ersehen.



Tabelle IX.

Das Körpergewicht der Mäuse schwankt zwischen 10 bis 12 grm. Die Mäuse sind mit 10 fach tödlicher Dosis von einzelnen Stämmen intraperitoneal injiziert und nach 24 Stunden beurteilt.

1. Die Versuche mit dem Serum Kobayashi (I. Typus).

Nr.	Serum in ccm	I. Kobayashi 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	lebt	tot	tot	lebt	tot
2	0·05	„	„	„	tot	„
3	0·01	tot	„	„	„	„
4	0·005	„	„	„	„	„
5	0·001	„	„	„	„	„
6	Kontrolle	„	„	„	„	„

2. Die Versuche mit dem Serum Ohkubo (II. Typus).

Nr.	Serum in ccm	I. Kobayashi 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	lebt	lebt	lebt	tot
2	0·05	„	„	„	„	„
3	0·01	„	„	„	tot	„
4	0·005	„	tot	tot	„	„
5	0·001	„	„	„	„	„
6	Kontrolle	„	„	„	„	„

3. Die Versuche mit dem Serum Nakayama (III. Typus).

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	lebt	lebt	tot	tot
2	0·05	„	tot	„	„	„
3	0·01	„	„	tot	„	„
4	0·005	„	„	„	„	„
5	0·001	„	„	„	„	„
6	Kontrolle	„	„	„	„	„

4. Die Versuche mit dem Serum Yamaguchi (IV. Typus).

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	lebt	lebt	lebt	lebt
2	0·05	„	„	„	„	tot
3	0·01	„	tot	tot	„	„
4	0·005	„	„	„	tot	„
5	0·001	„	„	„	„	„
6	Kontrolle	„	„	„	„	„



5. Die Versuche mit dem Serum Yamada (V. Typus).

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkuko 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	lebt	tot	tot	lebt	lebt
2	0·05	tot	"	"	tot	"
3	0·01	"	"	"	"	"
4	0·005	"	"	"	"	tot
5	0·001	"	"	"	"	"
6	Kontrolle	"	"	"	"	"

Die Ergebnisse des Tierversuchs mit Kaninchenimmunserum sind aus der folgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle X.

1. Die Versuche mit dem Kaninchenimmunserum des I. Typus.

Nr.	Serum in ccm	I. Kobayashi 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	lebt	tot	tot	tot	tot
2	0·05	"	"	"	"	"
3	0·01	tot	"	"	"	"
4	0·005	"	"	"	"	"
5	0·001	"	"	"	"	"
6	Kontrolle	"	"	"	"	"

2. Die Versuche mit dem Kaninchenimmunserum des II. Typus.

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	lebt	lebt	lebt	lebt	lebt
2	0·05	tot	"	"	"	tot
3	0·01	"	"	tot	"	"
4	0·005	"	tot	"	tot	"
5	0·001	"	"	"	"	"
6	Kontrolle	"	"	"	"	"

3. Versuche mit dem Kaninchenimmunserum des III. Typus.

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	lebt	lebt	lebt	tot
2	0·05	"	"	"	tot	"
3	0·01	"	"	"	"	"
4	0·005	"	tot	"	"	"
5	0·001	"	"	tot	"	"
6	Kontrolle	"	"	"	"	"

4. Versuche mit dem Kaninchenimmunserum des IV. Typus.

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·2 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	lebt	lebt	lebt	lebt
2	0·05	„	„	„	„	„
3	0·01	„	tot	„	„	„
4	0·005	„	„	tot	tot	tot
5	0·001	„	„	„	„	„
6	Kontrolle	„	„	„	„	„

5. Versuche mit dem Kaninchenimmunserum des V. Typus.

Nr.	Serum in ccm	I. Tsuchiya 1·0 mg	II. Ohkubo 0·2 mg	III. Nakayama 0·4 mg	IV. Yamaguchi 0·4 mg	V. Yamada 0·4 mg
1	0·1	tot	tot	tot	lebt	lebt
2	0·05	„	„	„	tot	„
3	0·01	„	„	„	„	„
4	0·005	„	„	„	„	„
5	0·001	„	„	„	„	tot
6	Kontrolle	„	„	„	„	„

Das normale Kaninchenserum 0·1 ccm schützt eine Maus vor der Infektion mit 10 fach tödlicher Dosis jedes Typus der Dysenteriebazillen nicht, wie bei mehreren Versuchen bestätigt wurde.

Der Übersicht halber fassen wir den Titerwert der Sera in den oben angegebenen Tierversuchen in den folgenden Tabellen zusammen.

Tabelle XI.

Der präventive Titer vom Rekonvaleszentenserum.

Das Krankenserum vom	Der Dysenteriebacillus des				
	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	0·05	0	0	0·1	0
II. „	0	0·01	0·01	0·05	0
III. „	0	0·1	0·05	0	0
IV. „	0	0·05	0·05	0·01	0·1
V. „	0·1	0	0	0·1	0·01

Tabelle XII.

Der präventive Titer vom Kaninchenserum.

Das Kaninchenimmunserum vom	Der Dysenteriebacillus des				
	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus
I. Typus	0·05	0	0	0	0
II. „	0·1	0·01	0·01	0·05	0
III. „	0	0·05	0·005	0·1	0
IV. „	0	0·05	0·05	0·01	0·1
V. „	0	0	0	0·1	0·005



In der folgenden Tabelle werden die Effekte sowohl des Rekonvaleszentenserums als auch des Kaninchenimmunserums in übersichtlicher Weise zusammengefaßt.

Tabelle XIII.

	Serum vom	Das präventive Vermögen, angeordnet nach der Größe des Titerwerts
I. Typus	Kranken	1. 4.
	Kaninchen	1.
II. Typus	Kranken	2. 3. 4. 1.
	Kaninchen	2. 3. 4.
III. Typus	Kranken	3. 2.
	Kaninchen	3. 2. 4.
IV. Typus	Kranken	4. 2. 3. 5.
	Kaninchen	4. 2. 3. 5.
V. Typus	Kranken	5. 1. 4.
	Kaninchen	5. 4.

Beide Effekte, dargestellt in den Tabellen XI, XII und XIII, gehen fast parallel vor sich. Im allgemeinen ist das Serum jedes Typus nicht ganz spezifisch, sondern übt gleichzeitig auch eine Gruppenwirkung auf die anderen Typen aus. Das Serum des 1. Typus zeigt außer einer starken spezifischen Wirkung gegenüber dem eigenen Typus auch eine schwache Nebenwirkung gegenüber dem 4. Typus. Das Serum vom 2. Typus zeigt gegenüber dem 3. Typus eine ebenso starke Wirkung wie gegenüber dem eigenen, während umgekehrt das Serum vom 3. Typus gegenüber dem 2. Typus nur eine schwache Wirkung ausübt.

Wenn wir nun die Ergebnisse der bisher erwähnten Versuchsreihen betrachten, so ergibt sich, daß die Dysenteriebazillen in der Fermentierung von Kohlehydraten, der Agglutination und der präventiven Wirkung sowohl des Rekonvaleszentenserums als auch des Kaninchenimmunserums nach fünf Typen sich unterscheiden lassen. Diese Unterscheidung ist aber keine strenge, sondern eine von einem zum anderen Typus übergehende.

Wie wir oben an den Agglutinations- und Tierversuchen gesehen haben, war der Agglutinationstiter des Kaninchenimmunserums weit höher als der des Krankenserums, während der präventive Titer im Tierversuche bei beiden Sera beinahe gleich war. Diese Differenz kommt wohl von der Immunisierungsweise. Wie Kolle und Gotschlich[1] schon durch zahlreiche Versuche bei Cholera bestätigt haben, hat das Serum eines durch intravenöse Injektion behandelten Tieres einen sehr hohen Agglutinationstiter, während sein bakteriolytisches Vermögen weit zurückbleibt.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XLIV.



VIII. Der Nachweis von zwei Typen Dysenteriebazillen bei einem und demselben Kranken.

Gay und Duval berichten über drei Fälle, bei denen der Originaltypus (sog. Nonacidform) und eine Varietät (sog. Acidform) gefunden wurden. Hasting hat zwei und Duval und Shorer haben sechs derartige Fälle beobachtet. Ich habe auch zwei solche Fälle unter 526 Fällen gefunden. Meine zwei Fälle kamen bei Kranken vor, die mittelschwer erkrankt waren, und bei denen der 2. und 3. Typus zugleich auf einer Platte, welche mit den Stühlen der Kranken bestrichen war, nachgewiesen wurden. Bei einem Falle, namens Yamamoto, kamen der 2. und 3. Typus im Verhältnis von 2:1 und bei einem anderen, namens Kimura, im Verhältnis von 3:1 vor. Das Serum von beiden Kranken agglutinierte den 2. und 3. Typus in der Verdünnung von 1:200 bis 300. Es zeigte gegen den 4. Typus eine schwache Gruppenagglutination, gegen den 1. und 5. Typus fast gar keine.

Tabelle XIV.

Bazillentypus	Das Serum Yamamoto in der Verdünnung von					Das Serum Kimura in der Verdünnung von				
	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000	1:50	1:100	1:200	1:500	1:1000
I. Typus: Tsuchiya	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
II. Typus: Shima	+	+	+	±	—	+	+	+	+	—
III. Typus: Fukuda	+	+	+	+	—	+	+	+	—	—
IV. Typus: Yamaguchi	+	+	±	—	—	+	+	±	—	—
V. Typus: Kikuda	+	—	—	—	—	+	—	—	—	—

Der präventive Titer der beiden Sera beim Tierversuche findet sich in der folgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle XV.

Bazillentypus	Das Serum Yamamoto	Das Serum Kimura
I. Typus	0	0
II. „	0·05	0·1
III. „	0·05	0·05
IV. „	0·1	0
V. „	0	0



IX. Bazillentypus und Familienepidemie.

Nicht weniger interessant wie die vorangehenden Erfahrungen ist der Nachweis der verschiedenen Typen in einer Familienepidemie. Zu diesem Zwecke wurden 103 Patienten in 40 Familien unserer Untersuchung unterzogen. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle XVI.

Familienglied	Kranke	Krankheitsbeginn	Bazillentypus
1	Yasuoka	17. Juli	II. Typus
2	Yoshisawa	19. „	II. „
3	Jukumaru	30. „	IV. „
4	Nakajima	30. „	II. „
5	Uchida	31. „	II. „
6	Kiyama	31. „	II. „
7	Ohnishi	unklar	II. „
8	Miura	9. August	II. „
9	Shiga	11. „	IV. „
1	Miyasaki	unklar	I. Typus
2	Kawaguchi, S.	„	I. „
3	„ Su.	„	I. „
4	„ 5.	10. Juli	I. „
5	Haneda	7. August	I. „
1	Yamagucji, M.	11. Juli	V. Typus
2	„ T.	12. „	V. „
3	„ U.	13. „	V. „
4	„ T.	unklar	V. „
1	Koshichi	16. Juli	IV. Typus
2	Nishimura	16. „	IV. „
3	Odagigi	17. „	IV. „
4	Ueda	17. „	IV. „
1	Harada, Y.	26. August	II. Typus
2	„ H.	27. „	II. „
3	„ S.	26. „	II. „
4	„ A.	29. „	IV. „
1	Twahana, K.	2. Septbr.	IV. Typus
2	„ T.	2. „	IV. „
3	„ Sh.	6. „	I. „
4	„ S.	9. „	I. „
1	Kosaki, K.	20. April	V. Typus
2	„ S.	22. „	V. „
3	„ T.	4. Mai	V. „

Tabelle XVI. (Fortsetzung.)

Familienglied	Kranke	Krankheitsbeginn	Bazillentypus
1	Tsuji	10. Juli	II. Typus
2	Tanaka	14. „	II. „
3	Sakai	14. „	IV. „
1	Goto, R.	19. Septbr.	II. Typu
2	„ G.	19. „	II. „
3	„ M.	17. „	I. „
1	Yamanouchi, S.	unklar	V. Typus
2	„ H.	26. Septbr.	V. „
3	„ N.	23. „	V. „
1	Nishikawa, H.	16. August	II Typus
2	Fujii	26. „	II. „
3	Nishikawa, S.	14. Septbr.	II. „
1	Shimizu, Y.	11. Februar	V. Typus
2	„ J.	13. „	V. „
1	Yokoi, F.	9. Juni	I. Typus
2	„ S.	17. „	I. „
1	Fujimoto	3. Juni	I. Typus
2	Funahara	3. Juli	I. „
1	Kashima, S.	14. Juli	IV. Typus
2	„ T.	25. „	IV. „
1	Johkoh, F.	19. Juli	IV. Typus
2	„ C.	25. „	IV. „
1	Hayashi	18. Juli	II. Typus
2	Suzuki	12. „	IV. „
1	Cyama, M.	19. Juli	IV. Typus
2	„ S.	19. „	IV. „
1	Sawai, K.	20. Juli	II. Typus
2	„ C.	20. „	II. „
1	Ohshino, S.	4. Juli	II. Typus
2	„ Sh.	29. „	II. „
1	Kanda	31. Juli	I. Typus
2	Naido	31. „	I. „
1	Toba, N.	2. August	I. Typus
2	„ M.	16. „	II. „
1	Sasaki, T.	9. August	IV. Typus
2	„ S.	8. Septbr.	IV. „

Tabelle XVI. (Fortsetzung.)

Familienglied	Kranke	Krankheitsbeginn	Bazillentypus
1	Miyamai, K.	10. August	IV. Typus
2	„ M.	10. „	IV. „
1	Amano, N.	4. Oktober	II. Typus
2	„ F.	21. „	II. „
1	Yokoyama, T.	10. August	II. Typus
2	„ S.	12. „	II. „
1	Natsume	12. August	II. Typus
2	Date	23. „	II. „
1	Fujii, S.	11. August	II. Typus
2	„ K.	19. „	II. „
1	Mabutsu, H.	14. Oktober	II. Typus
2	„ K.	20. „	II. „
1	Yamaguchi, M.	18. August	IV. Typus
2	„ K.	18. „	IV. „
1	Sanada, S.	18. August	II. Typus
2	„ H.	21. „	IV. „
1	Mori, H.	11. August	II. Typus
2	„ I.	30. „	II. „
1	Sagawa, I.	24. August	IV. Typus
2	„ U.	29. „	IV. „
1	Kuroyanagi, K.	9. August	II. Typus
2	„ K.	29. „	II. „
1	Yamaguchi	12. August	IV. Typus
2	Tsurusaki	14. „	II. „
1	Haramiishi, K.	14. Septbr.	I. Typus
2	„ K.	25. „	I. „
1	Yamamoto, K.	unklar	I. Typus
2	„ T.	„	I. „
1	Kuribayashi	21. Septbr.	IV. Typus
2	„ , H.	1. Oktober	IV. „
1	Hamase, H.	unklar	II. Typus
2	„ T.	22. Septbr.	II. „
1	Takeichi	6. Oktober	II. Typus
2	„ T.	17. „	II. „

Der Übersicht halber finden sich die Ergebnisse der vorangehenden Tabelle in der folgenden zusammengestellt.

Tabelle XVII.

Anzahl der Familienglieder	Familie	Bazillentypus
9 Personen	1	8 Fälle II. Typus 1 Fall IV. „
5 Personen	1	5 Fälle I. Typus
4 Personen	4	In einer Familie 4 Fälle V. Typus „ „ „ 4 „ IV. „ „ „ „ { 3 „ II. „ / 1 Fall IV. „ } „ „ „ { 2 Fälle II. „ / 2 „ II. „ }
3 Personen	5	In zwei Familien V. Typus „ einer Familie II. „ In einer Familie { 2 Fälle II. Typus / 1 Fall IV. „ } „ „ „ { 2 Fälle II. „ / 1 Fall I. „ }
2 Personen	2	In 5 Familien V. Typus „ 10 „ II. „ „ 9 „ IV. „ „ 1 „ V. „ In drei Familien { 1 Fall II. Typus / 1 „ IV. „ } In einer Familie { 1 „ I. „ / 1 „ II. „ }

Wenn wir diese Ergebnisse nochmals nach den Bazillentypen zusammenstellen, so ergibt sich, daß

1. Typus allein bei 6 Familien, 25 Kranken;
2. „ „ „ 11 „ 23 „
3. „ „ „ 10 „ 22 „
5. „ „ „ 4 „ 12 „
1. u. 2. Typus „ 2 „ 5 „
2. u. 4. „ „ 6 „ 22 „ und
1. u. 4. „ „ 1 „ 4 „

nachgewiesen wurden.

Diese Untersuchung hat eine nicht geringere Bedeutung in der Frage der Dysenteriebazillentypen, als der Befund von verschiedenen Typen bei einem und demselben Patienten. Nach solchen Befunden wird es wohl berechtigt erscheinen, anzunehmen, daß die verschiedenen Typen der Dysenteriebazillen untereinander in einer innigen Beziehung stehen. Ob ihre Entstehung aber durch die Varietätenbildung oder etwa durch die Mutation der Bazillen zu erklären ist, wie sie Prof. Neisser in der letzten Zeit bei Colibazillen[1] berichtet hat, werden nur weitere genaue und systematische Forschungen aufklären.

X. Der Bazillentypus und die Jahreszeiten.

Bei der Dysenterieepidemie in der Stadt Kōbe war das zeitliche Verhalten des Auftretens der Bazillentypen wie folgt:

Tabelle XVIII.

Monat	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus	II. u. III. Typ.	Summe
Januar	—	—	—	—	1	—	1
Februar	—	2	—	—	3	—	5
März	—	—	—	2	1	—	3
April	—	—	—	—	2	—	2
Mai	—	3	—	3	2	—	8
Juni	5	—	—	4	3	—	12
Juli	26	43	—	36	7	—	112
August	44	79	3	70	5	—	201
September	23	53	6	38	3	—	123
Oktober	10	19	—	13	5	2	49
November	—	3	—	1	3	—	7
Dezember	—	—	—	2	1	—	3
Summe	108	202	9	169	36	2	526

In dieser Tabelle sieht man, daß der 1., 2. und 4. Typus in Kōbe vom Juni bis Oktober, nämlich in der Periode der Epidemie, beinahe in gleicher Häufigkeit vorkamen, während der 5. Typus nur vereinzelt und der 3. Typus weit seltener vorkam. Im Winter und Frühling wurden bloß der 2., 4. und 5. Typus gefunden, während wir andere Typen (1. u. 3.) in dieser Zeit gänzlich vermißten. Doch möchte ich bemerken, daß dieses zeitliche Verhalten vielleicht für andere Dysenterieepidemien in Japan nicht zu verallgemeinern ist.

[1] Erste Sitzung der freien Vereinigung der Mikrobiologie in Berlin.

XI. Geschlecht, Alter und Bazillentypen.

Ein besonderes Verhalten in bezug auf das Geschlecht ist bei den Bazillentypen nicht zu bemerken.

Tabelle XIX.

Bazillentypus	Männer		Frauen		Summe
	Kranke	Gestorb.	Kranke	Gestorb.	
I. Typus	60	6	48	7	108
II. „	116	14	86	13	202
III. „	3	2	6	—	9
IV. „	88	8	81	11	169
V. „	22	2	14	—	36
II. und III. Typus . .	1	—	1	—	2
Summe	290	32	236	33	526

In der folgenden Tabelle ist das Vorkommen der Bazillentypen in verschiedenem Alter angegeben.

Tabelle XX.

Alter	I. Typus	II. „	III. „	IV. „	V. „	II. u. III. Typus	Summe	Gestorbene	
Unter 10 Jahren	27	48	1	40	16	2	134	15	11·1 Prozent
„ 20 „	25	42	3	39	5	—	104	6	6·0 „
„ 30 „	22	42	1	36	7	—	108	8	8·0 „
„ 40 „	17	17	3	21	6	—	64	6	9·0 „
„ 50 „	10	17	—	16	1	—	44	6	13·0 „
„ 60 „	9	18	1	7	—	—	35	9	26·0 „
„ 70 „	6	12	—	4	—	—	22	7	31·0 „
über 70 „	2	6	—	6	1	—	15	7	50·0 „
Summe	108	202	9	169	36	2	526	65	12·3 Prozent

Aus der obigen Tabelle wird ersichtlich, daß der 1., 2. und 4. Typus in unserer Epidemie fast gleichmäßig bei allen Altersstufen vorkamen. Eine Ausnahme bilden nur der 3. und 5. Typus, welche fast ausschließlich beim Alter unter 40 Jahren vorkamen. Ferner kam der 5. Typus relativ häufig bei Kindern unter 10 Jahren vor.

XII. Die Bazillentypen und Berufe.

Ein besonderes Verhältnis zwischen Bazillentypen und dem Berufe der Kranken ist nicht zu bemerken. Bei Leuten, welche unter schlechten hygienischen Zuständen leben, wie Tagelöhnern, Arbeitern u. dergl., kam die Dysenterie ebenso wie andere Infektionskrankheiten am häufigsten vor.

Tabelle XXI.

Berufe	I. Typus	II. „	III. „	IV. „	V. „	II. u. III. Typus	Summe
Antiquar	1	3	—	3	1	—	8
Speisehändler	7	11	—	7	3	—	28
Händler	3	19	—	11	7	—	40
Landleute	4	3	—	3	2	—	12
Pfandleiher	1	2	—	2	—	—	5
Kleiderhändler	—	2	—	2	—	—	4
Restaurateure	2	2	—	3	—	—	7
Getreidehändler	1	3	—	2	—	—	6
Bankier	13	10	1	13	7	—	44
Beamter	8	18	1	11	5	—	43
Schiffsleute	7	4	—	2	1	—	14
Lehrer und Schüler	1	12	—	6	1	1	21
Priester	—	1	—	2	—	—	3
Pflegerin	—	4	—	2	—	—	6
Tierarzt und Apotheker	—	1	—	1	—	—	2
Arbeiter	12	24	—	21	3	—	60
Tagelöhner	16	24	1	26	3	—	70
Sängerin	—	1	—	2	—	—	3
Sonstige Berufe	32	58	6	50	3	1	150
Summe	108	202	9	169	36	2	526

XIII. Die Bazillentypen, der Krankheitsverlauf und die Mortalität.

Die Zeit vom Krankheitsbeginn bis zur Genesung ist für die einzelnen Typen in folgender Tabelle angegeben. Hier sei noch bemerkt, daß wir bei den meisten Fällen die Serumtherapie angewandt haben.

Tabelle XXII.

Verlauf in Tagen	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus	II. u. III. Typus	Summe
5	—	—	—	1	—	—	1
6	—	2	1	3	—	—	6
7	1	6	—	4	5	—	16
8	2	8	1	10	4	—	25
9	1	12	3	16	1	—	33
10	5	12	—	13	1	—	31
11	3	15	2	13	2	—	36
12	2	13	—	20	1	—	36
13	7	8	—	11	2	1	28
14	9	9	—	7	2	—	27
15	7	5	—	7	3	—	22
16	7	3	—	6	2	—	18
17	8	10	—	9	1	—	28
18	1	9	—	3	1	—	14
19	4	4	—	2	3	—	13
20	5	9	—	6	1	1	22
21	5	8	—	2	—	—	15
22	3	7	—	5	—	—	15
23	4	7	—	1	—	—	12
24	7	5	—	1	2	—	15
25	—	2	—	1	1	—	4
26	1	2	—	—	—	—	3
27	1	4	—	—	—	—	5
28	3	5	—	—	—	—	8
29	—	1	—	—	—	—	1
30	2	2	—	1	—	—	5
31	—	—	—	3	1	—	4
32	1	1	—	—	—	—	2
33	2	—	—	1	—	—	3
34	—	—	1	—	—	—	1
35	1	1	—	—	—	—	2
37	1	2	—	—	—	—	3
42	—	1	—	1	—	—	2
44	—	1	—	1	—	—	2
48	1	—	—	—	—	—	1
49	—	1	—	—	—	—	1
73	—	—	—	1	—	—	1
Summe	94	175	8	149	33	2	461

Die maximale und minimale Dauer und die Durchschnittsdauer sind aus der obigen Tabelle zusammengestellt wie folgt:



Tabelle XXIII.

Bazillentypus	Minimaler Verlauf	Maximaler Verlauf	Durchschnitt
I. Typus	7 Tage	48 Tage	18 Tage
II. „	6 „	49 „	16 „
III. „	6 „	34 „	12 „
IV. „	5 „	73 „	14 „
V. „	7 „	31 „	14 „
Durchschnitt	5 Tage	73 Tage	16 Tage

Die Verlaufszeit vom Krankheitsbeginn bis zum Tode findet sich in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle XXIV.

Verlauf in Tagen	I. Typus	II. Typus	III. Typus	IV. Typus	V. Typus	Summe
2	—	1	—	—	—	1
3	1	1	—	—	—	2
4	1	1	—	2	—	4
5	1	1	—	—	—	2
6	1	2	—	2	1	6
7	1	1	—	2	1	5
8	1	3	—	2	—	6
9	—	—	—	2	—	2
10	1	1	—	1	—	3
11	—	1	—	—	—	1
12	1	3	—	1	—	5
13	—	1	—	1	—	2
14	—	1	—	—	—	1
15	1	1	—	—	—	2
16	—	—	—	—	1	1
17	—	1	—	1	—	2
18	1	1	—	—	—	2
19	—	4	1	2	—	7
20	1	—	—	—	—	1
21	1	—	—	—	—	1
22	1	—	—	—	—	1
24	—	1	—	—	—	1
29	—	—	—	1	—	1
30	—	1	—	—	—	1
31	—	—	—	1	—	1
35	—	—	—	1	—	1
41—46	1	1	1	—	—	3
Summe	14	27	2	19	3	65

Aus der vorangehenden Tabelle finden sich die maximalen und minimalen Verlaufszeiten und ihr Durchschnitt in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle XXV.

Bazillentypus	Minimaler Verlauf	Maximaler Verlauf	Durchschnitt
I. Typus	3 Tage	41 Tage	13 Tage
II. „	2 „	45 „	13 „
III. „	19 „	— „	19 „
IV. „	4 „	45 „	14 „
V. „	6 „	16 „	9 „
Durchschnitt	2 Tage	45 Tage	13 Tage

Die Mortalität bei den einzelnen Bazillentypen ist aus der folgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle XXVI.

Bazillentypus	Kranke	Gestorbene	Sterblichkeit
I. Typus	108	14	13·8 Prozent
II. „	202	27	13·3 „
III. „	9	1	11·1 „
IV. „	169	20	11·8 „
V. „	36	3	8·3 „
Summe	524	65	12·4 Prozent

Wenn man die Tabellen XXII bis XXVI vergleichend durchmustert, so erkennt man, daß die Genesung von Dysenterie bei dem 1. Typus etwas langsamer als die Genesung bei den anderen Typen verlief, und daß die Mortalität bei ersterem die größte war. Die Erkrankung durch den 3., 4. und 5. Typus war im Durchschnitt leicht und die Sterblichkeit gering. Die Erkrankungen durch den 2. Typus standen zwischen denen durch den 1. Typus einerseits und durch den 3., 4. und 5. andererseits in bezug auf Verlauf und Mortalität.

XIV. Die Verteilungen der Dysenteriebazillen im menschlichen Körper.

Wie Prof. Shiga[1] schon in seiner ersten Mitteilung über den Dysenteriebacillus betont hat, und wie dann mehrere Forscher bestätigt

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 43—45.



haben, dringen die Dysenteriebazillen nicht in die anderen Organe von dem Darmtractus aus ein, ausgenommen nur die Mesenterialdrüsen, in denen sie oft in Reinkultur vorgefunden werden. Eine Ausnahme bietet der Fall von Marckwald dar, wobei es sich um einen von einer dysenterisch erkrankten Mutter im sechsten Monat abortierten Fötus handelt, bei dem die Dysenteriebazillen sowohl im Blute als auch in allen Bauchorganen gefunden wurden. Ich habe bei neun sezierten Fällen von der Leber, der Milz, aus der Gallenblase und vom Herzblut Kulturen angelegt; aber niemals konnte der Dysenteriebacillus nachgewiesen werden. Die genannten Organe waren meist ganz steril, nur sehr selten wurden in ihnen Colibazillen oder Kokkenarten gefunden.

Resumé.

1. Die Stadt Kōbe wird alljährlich von einer Dysenterieepidemie heimgesucht. Bei der Epidemie im Jahre 1891 erreichte die Krankenzahl das Maximum; die Epidemie im Jahre 1905 war die zweitgrößte.

2. Die Dysenteriekranken betrugen im Jahre 1905 im ganzen 743. Im städtischen Krankenhause wurden 641 Kranke aufgenommen; darunter wurde bei 526 Fällen der Dysenteriebacillus kulturell nachgewiesen.

3. Die bei unseren Fällen gefundenen Dysenteriebazillen können nach der Einteilung von Shiga in fünf Typen geteilt werden.

4. Der 1. Typus wurde bei 108, der 2. Typus bei 202, der 3. Typus bei 9, der 4. Typus bei 169 und schließlich der 5. Typus bei 16 Fällen gefunden. Bei zwei Fällen wurden zugleich zweierlei Typen (2. und 3.) nachgewiesen.

5. Das morphologische Verhalten und die kulturellen Eigenschaften der sämtlichen Typen auf den gebräuchlichen Nährböden stimmen bis auf die Indolbildung ganz überein. Die Indolreaktion tritt beim 1. Typus nicht auf; nur ausnahmsweise habe ich bei einem solchen Stamm die Indolbildung nachgewiesen. Bei den anderen Typen ist sie inkonstant, wenn man Peptonwasser (O. Witte) als Nährmedium benutzt.

6. Der 1. Typus zeigt gegen Kaninchen eine ungewöhnliche Giftigkeit, während die anderen vier Typen gegen dieses Tier verhältnismäßig nur schwache Giftigkeit zeigen. Das Verhalten gegenüber Mäusen ist aber gerade umgekehrt. Sie sind viel empfindlicher gegen den 2., 3., 4. und 5. als gegen den 1. Typus.



7. Das Rekonvaleszenten- und Kaninchenimmunserum agglutinierten den eigenen Typus am stärksten. Aber sie zeigen auch eine hohe Gruppenagglutination, welche bei den nächstgelegenen Typen sehr stark und bei entferntgelegenen allmählich schwächer auftritt.

8. In bezug auf die Gruppenagglutination kann der Mensch ungefähr der Ziege gleichgestellt werden; denn das Immunserum vom Menschen und von der Ziege zeigt eine ungefähr gleich hohe Gruppenagglutination. Die Gruppenagglutination des Kaninchen- und Meerschweinchenimmunserums ist minimal; diejenige des Pferdeimmunserums am größten. Die Immunsera von Menschen und Ziegen stehen in der Mitte zwischen denen der Kaninchen und Meerschweinchen einerseits und den von Pferden andererseits.

9. Der Titer der Normalagglutination des Kaninchenserums ist gegenüber dem 1., 4. und 5. Typus 1:10—20, gegenüber dem 2. Typus 1:20—50 und gegenüber dem 3. Typus 1:20—100.

10. Die präventive Wirkung des Serums von Rekonvaleszenten und vom immunisierten Kaninchen stimmt im großen und ganzen mit der Agglutination überein.

11. Vom normalen Kaninchenserum vermag 0·1 ccm vor der Infektion mit der 10fach tödlichen Dosis bei Mäusen nicht zu schützen, während das Serum von Rekonvaleszenten oft in der Menge 0·001 ccm schützen kann.

12. Eine Familienepidemie kam bei 103 Kranken in 40 Familien vor. In einer Familie wurde meist ein und derselbe Typus des Dysenteriebazillus gefunden. Bei sechs Familien (25 Patienten) wurden aber zwei verschiedene Typen (2. und 3.) in derselben Familie nachgewiesen.

13. In der epidemischen Dysenterieperiode (vom Juli bis Oktober) traten der 1., 2. und 4. Typus beinahe in gleicher Häufigkeit auf, während in anderen Monaten, im Winter und Frühjahr, der 1. Typus ganz vermißt und bloß der 2. und 3. Typus gefunden wurden.

14. Ein besonderes Verhalten der Bazillentypen zu den Erkrankungen beider Geschlechter ist nicht vorhanden.

15. Der 1., 2. und 4. Typus kamen fast gleichmäßig bei allen Altersklassen vor. Der 5. Typus ist bei Kindern unter 10 Jahren am häufigsten gefunden worden.

16. Am längsten verlief die Genesung bei Erkrankung durch den 1. Typus; dann folgen der 2., 4., 5. und schließlich der 3. Typus.

17. Bei den Gestorbenen war der Krankheitsverlauf bei dem 5. Typus am längsten; dann folgten der 1., 2., 4. und 3. Typus.

18. Die Mortalität bei der Erkrankung durch den 1. und 2. Typus war etwas größer als bei der durch die anderen Typen.

19. Bei neun sezierten Fällen habe ich den Dysenteriebacillus in der Milz, der Leber, im Herzblut und in der Galle niemals gefunden.

Zum Schlusse erfülle ich eine angenehme Pflicht, indem ich Hrn. Prof. Shiga für seine gütige Anregung zu dieser Arbeit und sein immer bereitwilliges Entgegenkommen mit Rat und Tat meinen besten Dank ausspreche.



[Aus dem Kaiserl. Institute für Infektionskrankheiten in Japan.]
(Direktor: Prof. S. Kitasato.)

Epidemiologische Betrachtungen über die Dysenterie in Japan.

Von

Prof. **K. Shiga**.

Die Dysenterieepidemie tritt in keinem anderen Lande so verheerend auf wie in Japan und ist nirgends so tief eingewurzelt wie bei uns, wo sie wohl seit geraumer Zeit geherrscht hat. Ihre Anfänge in Japan werden wohl Hunderte von Jahren zurückliegen. Aber wir haben zuverlässige Statistiken über Dysenterie nur etwa seit 20 Jahren.

Das Kaiserreich Japan wird nach seiner geographischen Konfiguration in sieben Teile geteilt, die man in der Statistik gewöhnlich zur Einteilung benutzt. Japan erstreckt sich zwischen 21° 48′ und 50° 56′ der nördlichen Breite. Der südliche Teil Japans gehört also zur tropischen oder subtropischen Zone und der nördliche zur kalten Zone. Auf Formosa kommt die Amöbendysenterie in fast allen Jahreszeiten vor, aber die bazilläre Dysenterie ist noch nie epidemisch aufgetreten. In den nördlichen Inselgruppen, den Chishima, ist sie überhaupt noch nie vorgekommen. Das Hauptland Japans liegt in der gemäßigten Zone und zwar der Zone der epidemischen Dysenterie. Hier kommt also nur das Hauptland Japans in Betracht. Es besteht aus vier Inseln: Kiushiū, Shikokū, Honshū und Hokkaido. Honshū wird nochmals in drei Gegenden geteilt; nämlich westliche, centrale und nördliche Provinzen.

Kiushū	erstreckt	sich	von	ca. 31°	bis	33° 58′
Shikokū	„	„	„	„ 32° 42′	„	34° 34′



Honshū	westliche Provinzen	ca. 33° 30′	bis	35° 40′
	zentrale „	„ 34°	„	37°
	nördliche „	„ 37°	„	41° 33′
Hokkaido	„ „	„ 41° 21′	„	45° 30′

Wenn wir nun die Dysenterieepidemie in diesen sechs Teilen betrachten, so haben wir ein sehr interessantes Bild vor uns. In den letzten 30 Jahren sind zwei große Epidemien in Japan von Süden nach Norden hingezogen. Die erste kleinere Epidemie begann in Kiushū in den Jahren 1883 bis 1885. Erst im Jahre 1885 drang sie nach Shikokū und im nächsten Jahre in die westlichen Provinzen von Honshū ein, wo sie indessen bald erlosch und nicht weiter nach Norden hinzog. Die zweite größere Epidemie läßt sich in ihrer Bewegung genau verfolgen. In den Jahren 1892 bis 1894 trat eine große Epidemie wieder in Kiushū auf. Die Zahl der Kranken betrug 44 657 bis 49 604. Im Jahre 1895 ging die Epidemie plötzlich zurück; die Kranken nahmen bis auf etwa $^1/_3$ (14 168) ab und dann im nächsten Jahre bis auf etwa $^1/_8$ (6683). Im Jahre 1893 drang diese Epidemie in die östlich gelegene Insel, Shikokū, ein. Im nächsten Jahre erreichte sie dort ihr Maximum; die Zahl der Kranken betrug 34 667. Sie zog dann nach Nordosten in Honshū ein. In den westlichen Provinzen von Honshū erschien diese Epidemie erst im Jahre 1895; also 2 Jahre später als in Shikokū. Im nächsten Jahre (1896) zog die Epidemie in die zentralen Provinzen von Honshū ein, wo sie 3 Jahre hindurch furchtbar wütete. Als sie hier etwas zurückging, trat sie plötzlich in den nördlichen Provinzen von Honshū auf, wo sie ihren höchsten Punkt in ganz Japan erreichte. Im Jahre 1899 betrug die Zahl der Kranken dort 60 731. In Hokkaido, der nördlichen, großen Insel Japans, kam die Dysenterieepidemie bis jetzt noch nie zu starkem Ausbruche; wohl wegen des kalten Klimas. Dort hatten wir bloß einige Hunderte von Dysenteriekranken in 1 Jahre.

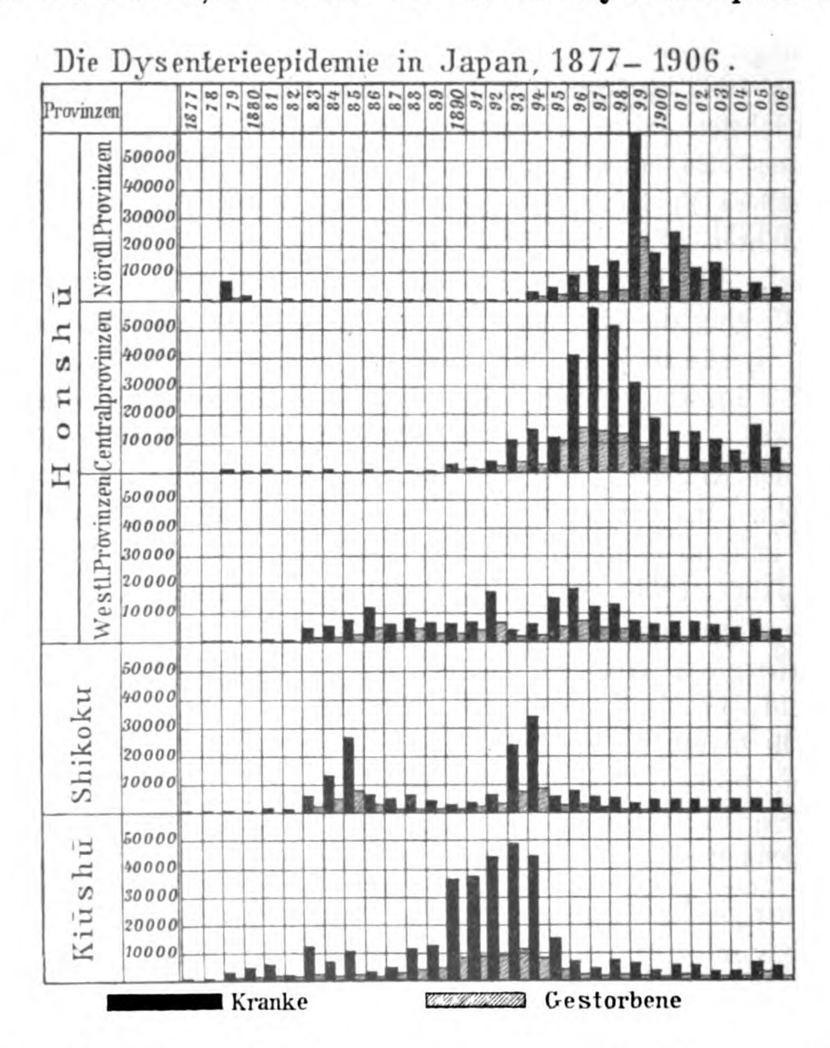
Wie wir gesehen haben, zogen die großen Wogen der Dysenterieepidemie von Süden nach Norden allmählich hin. Dieser Höhestand bleibt in einer und derselben Gegend 1 bis 3 Jahre lang bestehen. Nachdem sie ihr Maximum erreicht hat, geht die Epidemie sehr schnell zurück. Nach einem Intervall von 10 bis 20 Jahren wiederholte sich die Epidemie, wie die Statistik lehrt. Diese interessanten Erscheinungen lassen sich wohl durch die Immunität der Dysenterie gegenüber, welche eine Zeitlang nach der Erkrankung existiert, erklären.[1] Vor etwa

[1] Siehe in meiner früheren Publikation: *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 45.



30 Jahren (1879) trat eine größere Dysenterieepidemie in den nördlichen Provinzen von Honshū auf. Um diese Zeiten waren bloß wenige Fälle von Dysenterieerkrankungen in den anderen Gegenden Japans. Ich betrachte diese Epidemie im Norden als den letzten Teil einer großen Epidemie, die wohl auch von Süden nach Norden hingezogen war, und welche hier ihre letzten Ausläufer gebildet hatte. Wenn diese Annahme zutreffend ist, so wurden wir von der Dysenterieepidemie schon

Die Dysenterieepidemie in Japan, 1877–1906.



öfters besucht. Aber es ist kaum zu bezweifeln, daß sie früher nicht so oft und nicht so verheerend wie in den letzten Dezennien auftrat; denn der Verkehr war damals nicht so lebhaft und nicht so bequem wie in heutigen Tagen, so daß die Epidemie nur langsam durchziehen konnte. Aus unseren Betrachtungen dürfen wir wohl schließen, daß uns größere Dysenterieepidemien in der Zukunft etwa alle 10 bis 20 Jahre drohen werden, wenn wir nicht gegen diese Krankheit durch die

modernen präventiven Maßregeln Schranken setzen können. Diese Annahme wird verstärkt, wenn wir die Dysenterieepidemie noch eingehend in einzelnen Ortschaften betrachten. Tritt die Dysenterie in kleinen Städten oder Dörfern auf, so erkranken gewöhnlich fast alle zur Dysenterie disponierten Personen. Wir haben mehrere solche Beispiele, bei denen etwa 5 bis 10 Prozent der ganzen Bevölkerung eines Dorfes an Dysenterie erkrankt war. In solchem Falle kommt im nächsten Jahre keine Dysenterieerkrankung vor, oder es treten bloß wenige Erkrankungen auf. Die Epidemie zieht in die benachbarten Dörfer ein. Wenn die Dysenterie aber im 1. Jahre erst im Spätherbst oder im Anfang des Winters auftritt, und wenn nur eine kleine Anzahl der Bevölkerung daran erkrankt, so wird die große Epidemie im nächsten Jahre erwartet; im 3. Jahre erlischt gewöhnlich die Epidemie gänzlich. Die Reinfektion, bei der die Erkrankung 2 Jahre hintereinander erfolgt, kommt nach meiner Erfahrung nur höchst selten vor. Unter etwa 10000 Dysenteriekranken habe ich solche Reinfektion nur bei 3 bis 4 Fällen gesehen. Bei ihnen verlief die erste Erkrankung sehr leicht. Bei den schwer Erkrankten habe ich keinen Fall von Reinfektion gesehen.

Was nun die Ausbreitung der Dysenterie betrifft, so spielt der sog. Bazillenträger die Hauptrolle. Hier kommen dreierlei in Betracht: 1. gesunde Personen, 2. leicht Dysenteriekranke bzw. Diarrhöekranke und endlich 3. die Dysenteriekranken in der Rekonvaleszenz.

Wie es in der letzten Zeit bei Typhus, Cholera und Diphtherie bemerkbar geworden ist, können gesunde Personen auch Dysenteriebazillenträger sein, ohne auch nur ein einziges Symptom der Dysenterie zu zeigen. Der Nachweis der Dysenteriebazillen in gesunden Stühlen ist aber sehr schwer. Der positive Nachweis gelang Conradi[1], indem er bei einer kleinen Epidemie der Dysenterie bei Metz den Dysenteriebacillus in den Stühlen von ganz gesunden Kindern (2 bis 11 Jahre alt) bei 3 Fällen nachwies. Martha Wollstein[2] fand in der Autopsie bei 3 Fällen von Kindern, welche klinisch nicht als Dysenterie oder Sommerdiarrhöe zu diagnostieren waren, den Dysenteriebacillus im Darmkanal, welcher nur eine leichte katarrhalische Veränderung zeigte. In der epidemischen Zeit der Sommerdiarrhöe haben Duval und Shorer[3] in den Stühlen von zwei ganz gesunden Kindern den Flexner-Harris-Bazillus (sog. Acidform)

[1] Über eine Kontaktepidemie von Ruhr in der Umgegend von Metz. 1903. *Festschrift zum 60. Geburtstage von R. Koch.*

[2] The Dysenteriebacillus in Relation on the normal Intestines. *Studies from The Rockfeller Institute.* 1904. Vol. II.

[3] *Ebenda.*



nachgewiesen. Während einer Dysenterieepidemie, besonders zu Anfang derselben, treffen wir sehr oft ganz leichte Dysenterie- oder Diarrhöekranke, die klinisch nur die Symptome des einfachen Darmkatarrhes zeigen, bei denen aber bakteriologisch Dysenterie sicher nachgewiesen werden kann. Solche Fälle kommen nicht nur in der epidemischen Zeit, sondern auch in der kalten Jahreszeit vor. Die sog. Winterdiarrhöen gehören auch oft zu dieser Kategorie. Auf solche Weise stellen die Ruhrkranken und Bazillenträger eine wichtige Infektionsquelle dar, und die Infektion findet von Mensch zu Mensch statt. So lassen sich bei jeder Ruhrepidemie stets eine große Zahl der Erkrankungen auf Kontaktinfektion zurückführen. (Shiga[1], Kruse[2], Köttgen[3], Wolfberg[4], Veröffentl. des Preuß. Kriegsminist.[5]) Der Dysenteriebacillus erhält sich über Winter im menschlichen Körper. Gelangt er in der günstigen Zeit, im Frühsommer, nach außen, so veranlaßt er eine große Epidemie. Auf solche Weise wird die große Epidemie wiederholt, welche uns alljährlich besucht. Die Dysenterieepidemie bei uns gehört teils zur sog. chronischen Epidemie, d. h. sie wird durch Kontakt verbreitet; teils zur akuten Epidemie nach Conradi.[6] Oft haben wir explosionsweise auftretende Epidemien, bei denen Brunnen oder Flüsse, welche durch die Dejektionen der Dysenteriekranken verunreinigt waren, schuldig erwiesen wurden. Es werden hier nur einige Beispiele aus Japan kurz angeführt. In der Stadt Kōfu traten im Jahre 1904 mehrere Dysenterieerkrankungen zu gleicher Zeit in der bemittelten Klasse auf. Da in dieser Stadt keine Wasserleitung angelegt und das Brunnenwasser überall von sehr schlechter Beschaffenheit war, so wurde Trinkwasser gerade in der bemittelten Klasse jeden Tag von solchen Leuten angekauft, welche genießbares Wasser von einem außerhalb der Stadt gelegenen Brunnen in Eimern auf Wagen brachten. Einer solcher Kaufleute erkrankte an leichter Dysenterie. In den Familien, welche Trinkwasser von diesem Erkrankten gekauft hatten, entstanden zu gleicher Zeit mehrere Dysenteriekranke. In einem Dorfe Japans, Mitakenura in Miyagiken, wurde eines Tages im Frühsommer zum Fischen und Schwimmen in einem Flusse, welcher wegen der Fischzüchtung zugesperrt war, Erlaubnis gegeben. Hunderte von Menschen gingen zum Fischen und Schwimmen in den Fluß; 4 Tage später brach die Dysenterie in diesem Dorfe explosionsweise aus. In den ersten Tagen wurden mehr

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 45.
[2] *Centralblatt für allgemeine Gesundheitspflege.* 1900. Hft. 5—6.
[3] *Ebenda.* 1900. Hft. 6.
[4] *Ebenda.* 1894.
[5] *Ebenda.* 1902. Hft. 20.
[6] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1906. Bd. XXIV.



als zehn Dysenteriekranke täglich angemeldet; schließlich betrugen sie im ganzen 413, darunter waren 115 Kinder unter 10 Jahren. Es mußte die Infektionsquelle zu dieser furchtbaren Epidemie, wie ersichtlich, im Flusse gesucht werden. Nachforschungen ergaben folgende Tatsache: Oberhalb jener Stelle des Flusses erkrankten sieben Personen in einer Familie an Dysenterie und eine von ihnen starb. Sie wurden der Polizei nicht angemeldet. Die mit den Dejektionen der Kranken beschmutzten Kleider wurden im Flusse gewaschen. Diese Unvorsichtigkeit veranlaßte die furchtbare Dysenterieepidemie unterhalb des Flusses in dem erwähnten Dorfe.

In der Rekonvaleszenz können wir in den meisten Fällen den Dysenteriebacillus 1 bis 2 Wochen lang in den Stühlen nachweisen, welche schon normales Aussehen bekamen. Der Marinearzt Momose hat schon nachgewiesen, daß der Dysenteriebacillus bei fünf von ihm untersuchten Fällen erst nach 13 bis 15 Tagen in der Rekonvaleszenz gänzlich verschwand. Ich konnte bei einem Falle den Dysenteriebacillus in den Stühlen 5 Tage lang in der Rekonvaleszenz nachweisen. Nach dem Untersuchungsergebnis von Dr. Ohno verschwand der Dysenteriebacillus aus den Stühlen in der Rekonvaleszenz schneller bei der leichten Erkrankung als bei der schweren; bei der ersteren wurde der Dysenteriebacillus schon am 5. Tage der Rekonvaleszenz nicht mehr nachgewiesen, während er bei der letzteren 19 Tage lang noch gefunden wurde. Der oben angegebene Termin kann aber bloß der minimale sein, denn der Nachweis des Dysenteriebacillus in den Stühlen von Rekonvaleszenten ist ein sehr schweres Problem. Daß die Dysenteriebazillen in den Stühlen von Rekonvaleszenten noch länger vorhanden sein können, läßt sich aus solchen Vorkommnissen schließen, daß die Dysenteriekranken ganz geheilt vom Hospital entlassen werden und nach mehreren Wochen wieder Rezidive bekommen, oder daß die Dysenterie in ihrer Familie ausbricht. So hat z. B. Drigalski[1] Beispiele erwähnt, bei denen das Rezidiv nach 2- bis 5monatlichem Intervall und zwar bei einem Falle nach der Rückkehr von China nach Deutschland auftrat. Ob aber die Dysenteriebazillen Jahre lang in den Stühlen von Rekonvaleszenten ausgeschieden werden, wie es bei Typhus der Fall ist, ist noch eine offene Frage. Was Forster in der letzten Zeit hervorhebt, daß die Typhusbazillen in der Gallenblase eine dauernde Stätte finden und von hier aus von Zeit zu Zeit mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden, solche Vorkommnisse konnten wir bei der Dysenterie bis jetzt nicht konstatieren. Dr. Amako hat bei neun Dysenterieleichen

[1] *Veröffentl. aus dem Gebiete des Militär-Sanitätswesens.* 1902.

aus der Galle und von der Milz Kulturen angelegt, aber niemals den Dysenteriebacillus gefunden. Diese Versuche bestätigen meine frühere Untersuchung[1], daß die Dysenteriebazillen nicht wie die Typhusbazillen in die Blutbahn eindringen können. Doch ausnahmsweise scheinen die Dysenteriebazillen eine Septikämie hervorzurufen. Rosenthal[2] hat einen Fall erwähnt, bei dem der Dysenteriebacillus bei der Sektion, welche 9 Stunden post mortem stattgefunden hatte, aus dem Herzblut, aus den pericardialen Hämorrhagien, aus der Milz und aus dem Mesenterialdrüsensaft in Reinkultur gewonnen wurde. Der von Marckwald[3] angegebene septikämische Fall ist die Septikämie bei einem von einer dysenterisch erkrankten Mutter im 6. Monate abortierten Fötus, bei dem die Dysenteriebazillen sowohl im Herzblute als auch in allen Bauchorganen gefunden wurden. Bei Versuchstieren verhält es sich anders als bei Dysenteriekranken. Ich habe Kaninchen 0·5 ccm (0·5 mg Bazillenkörper vom 1. Typus) Dysenteriebacillus intravenös injiziert. Die Tiere bekamen nach 24 bis 36 Stunden wässerige schleimige Diarrhöen. Zugleich traten Lähmungen an den vorderen oder hinteren Extremitäten, aber auch seltener an beiden auf und die Tiere starben in 48 bis 60 Stunden. Bei der Sektion wurden die Dysenteriebazillen in reichlicher Menge in der Leber, Galle, Niere, Harnblase und seltener in geringer Menge auch im Herzblut, aber niemals in der Milz gefunden. Dieses Resultat der Tierexperimente kann nicht direkt auf die Kranken übertragen werden; denn der Infektionsmodus ist ganz verschieden. Die Feststellung, daß die Dysenteriebazillen bei den Kranken nicht in die Blutbahn eindringen und nicht in der Galle oder im Harne vorkommen, ist für die Bekämpfung der Dysenterie sehr wichtig.

---

[1] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901.
[2] *Ebenda.* 1903. Nr. 1.
[3] *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 48.

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Dr. Gaffky.
Abtl.-Vorst.: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann.)

Über antitoxisches Paratyphusserum.

Von

Dr. **A. Franchetti.**

Eine der strittigsten Fragen beim Studium der biologischen Eigenschaften des Paratyphus B ist die eventuelle Produktion von Toxinen und die Möglichkeit einer Immunisierung gegen dieselben.

Die Meinungen der verschiedenen Autoren betreffs der toxischen Eigenschaften der Paratyphuskulturen gehen sehr auseinander. Nach Kurth sind die auf 60° oder 100° erwärmten Kulturen für Tiere unschädlich; nach Conradi, v. Drigalski und Jürgens sind die Aufschwemmungen in physiologischer Kochsalzlösung von Kulturen, die mit Chloroformdämpfen getötet wurden, ebenfalls unschädlich, wenigstens für Meerschweinchen. Korte fand, daß die bei 57° getöteten Bouillonkulturen bei Mäusen nur vorübergehende Krankheitserscheinungen hervorriefen.

Im Gegensatz zu diesen Autoren beobachtete Vagedes, daß die mit Wasserdampf sterilisierten Kulturen die Meerschweinchen unter demselben Krankheitsbilde wie lebende Kulturen töteten; Uhlenhuth fand in allen Bouillonkulturen lösliche und thermostabile Substanzen, welche für Mäuse und Meerschweinchen toxisch waren, und Rolly hatte dieselben Resultate auch mit zweitägigen frisch isolierten Kulturstämmen. Kutscher und Meinicke konnten keine toxischen Substanzen nachweisen, weder in Aufschwemmungen von erhitzten Kulturen noch in Bouillonfiltraten; später fand Kutscher in den Bouillonkulturen eines frisch isolierten Stammes thermostabile Substanzen, welche auf Mäuse und Meerschweinchen toxisch wirkten.



Ganz kürzlich meinen Kraus und Steinitzer in alten Kulturen von sehr alkalischer Bouillon das Vorhandensein von löslichen Giften nachgewiesen zu haben, welche speziell auf Kaninchen toxisch wirken und die Fähigkeit besitzen, sie zu immunisieren.

Auf den Rat von Hrn. Geheimrat Prof. A. Wassermann habe ich untersuchen wollen, ob es möglich wäre, toxische Substanzen von Paratyphus B vermittelst der Autolysismethode zu erhalten, und ob diese eventuell die Eigenschaften besäßen, Antikörperbildung im tierischen Organismus hervorzurufen; außerdem habe ich die Wirkung solcher Substanzen denen von Kulturenfiltraten gegenüberstellen wollen, welche nach Anweisungen von Kraus und Steinitzer hergestellt waren.

Zu diesen Untersuchungen benutzte ich einen nicht sehr virulenten Paratyphusstamm des Laboratoriums ($^1/_2$ Öse für ein Meerschweinchen von 250 ^{grm}), welcher mit Nr. 217 bezeichnet war; auch wurden einige Versuche mit zwei anderen Stämmen Nr. 171 und 143 gemacht.

Das angewendete Verfahren war kurz folgendes:

Die Filtrate wurden nach Kraus und Steinitzer aus alkalischen Bouillonkulturen hergestellt (vom Phenolphtaleinpunkt 3 ^{ccm} 5 prozent. NaOH auf ein Liter). Ein Literkolben Bouillon wurde 9 bis 10 Tage bei 37° bebrütet, dann karbolisiert (4 ^{ccm} konzentrierte Karbolsäure auf ein Liter), darauf 48 Stunden in Ruhe gelassen, durch Papier filtriert und die Sterilität durch Kulturen und Injektionen an Tieren geprüft.

Die autolysierten Bakterienextrakte wurden nach dem von Wassermann und Citron angewendeten Verfahren hergestellt; man beimpft Kollesche Schalen; nach 24 Stunden Bebrütung bei 37° schwemmt man die Schicht von jeder Schale mit 5 ^{ccm} destilliertem, sterilisiertem Wasser auf; dann schüttet man den Inhalt von 6 bis 8 Schalen in einen Kolben von dunklem Glas; dann läßt man die Aufschwemmung 48 Stunden im Schüttelapparat schütteln; darauf karbolisiert man sie (0·4 Prozent), zentrifugiert sie bis zur Klärung und erwärmt sie 3 Stunden auf 44°. Dann prüft man die Sterilität an Kulturen und Tieren.

So hergestellte Filtrate und Bakterienextrakte sind toxisch für Kaninchen, welche intravenös injiziert werden; für Meerschweinchen, welche Einspritzungen in die Bauchhöhle bekommen, sind sie unschädlich. Bei subkutanen oder Bauchhöhleinjektionen an Kaninchen tritt nicht immer der Tod ein. Bei allen Versuchen benutzte man nicht zu starke Kaninchen, ca. 1000 ^{grm} schwer; stärkere Tiere dienten nur für die Immunisierung.

Gewöhnlich ist die Toxizität der Filtrate keine sehr hohe; man braucht von 0·5 bis 1 ^{ccm} zur intravenösen Einspritzung, um ein Kaninchen von ca. 1000 ^{grm} innerhalb 24 Stunden zu töten. Die Toxizität schwankt bei den



verschiedenen Kolben; einige Filtrate schienen atoxisch, wenigstens in den gewöhnlich benutzten Dosen, obgleich sie stets auf dieselbe Weise hergestellt wurden. Die Toxizität nimmt sehr schnell ab, bis zum vollständigen Verschwinden nach einigen Tagen. Es hat sich nicht ganz genau feststellen lassen, ob die toxischen Substanzen thermostabil sind.

Die Extrakte erweisen sich ebenfalls als toxisch und töten die Kaninchen von ungefähr 1000 grm innerhalb 24 Stunden durch intravenöse Injektionen in Dosen, welche zwischen 0·5 und 1 ccm schwanken; die Toxizität erhält sich relativ besser als bei den Filtraten und ist nach 8- bis 9tägiger Aufbewahrung noch nachzuweisen. Die 15 Minuten lang auf 80° erhitzten Extrakte verlieren ihre Giftigkeit nicht; auch wenn man sie in der Weise herstellt, daß man die Bakterienaufschwemmung vor dem Zentrifugieren auf 60° erhitzt, sind sie gleicherweise toxisch.

Sowohl bei den Filtraten als bei den Extrakten tritt der Tod der Tiere gewöhnlich innerhalb 12 oder 24 Stunden ein, manchmal schon 4 bis 5 Stunden nach der Injektion.

Die Tiere zeigen Atemnot, manchmal Diarrhöe, dann höchste Entkräftung, Lähmung der hinteren Läufe, Koma und Tod; bei der Sektion findet man mehr oder weniger intensiven Viszeralblutandrang und oft gelbliche Flüssigkeit im Dünndarm; manchmal zeigt die Leber eine gelbliche Färbung und ist weich. Bei den Todesfällen durch subkutane Einspritzung (mit Extrakten) findet man starke Hyperämie und blutunterlaufene Stellen in dem der Impfungsstelle entsprechenden subkutanen Gewebe.

Die folgenden Tabellen zeigen das Verhalten von einigen dieser Filtrate und Extrakte (Tabelle I bis XIV).

Tabelle I.

Bouillonfiltrat I. Kultur 10 Tage alt. Stamm 217.

23. VII. 07	Kaninchen. 1·0 ccm intravenös	† 24. VII.
24. „	„ 0·5 „ „	bleibt am Leben
26. „	„ 0·8 „ „	„ „
27. „	„ 1·5 „ „	† 28. VII.
14. VIII. 07	„ 3·0 „ „	bleibt am Leben

Tabelle II.

Bouillonfiltrat II. Kultur 9 Tage alt. Stamm 217.

20. VIII. 07	Kaninchen 0·5 ccm intravenös	† 21. VIII.
20. „	„ 1·0 „ „	† 24. VIII.
22. „	„ 1·5 „ „	bleibt am Leben
23. „	„ 2·5 „ „	„ „



Tabelle III.
Bouillonfiltrat III. Kultur 10 Tage alt. Stamm 217.

12. IX. 07	Kaninchen 0·5 + 1 ccm Normalserum intravenös	bleibt am Leben
12. „	„ 1·0 + 1 „ „ „	„ „
14. „	„ 2·0 intravenös	„ „
14. „	„ 3·0 „	„ „

Tabelle IV.
Bouillonfiltrat IV. Kultur 10 Tage alt. Stamm 217.

24. IX. 07	Kaninchen 0·5 ccm intravenös	bleibt am Leben
24. „	„ 1·0 „ „	† 25. IX.
24. „	„ 1·0 „ (15 Min. 80° C erwärmt) intrav.	bleibt am Leben
2. X. 07	„ 2·0 „ intravenös	„ „

Tabelle V.
Bouillonfiltrat V. Kultur 9 Tage alt. Stamm 217.

17. X. 07	Kaninchen 0·5 ccm intravenös	bleiben am Leben
17. „	„ 1·0 „ „	
17. „	„ 1·0 „ (15 Min. 80° C erwärmt) intrav.	
18. „	„ 2·0 „ „ „ „	
18. „	„ 2·0 „ — „	
19. „	„ 3·0 „ intravenös	
19. „	„ 3·0 „ (15 Min. 80° C erwärmt) „	

Tabelle VI.
Extrakt I. Stamm 217.

23. VII. 07	Kaninchen 1·0 ccm intravenös	† 24. VII. 07
24. „	„ 0·5 „ „	bleibt am Leben
26. „	„ 0·8 „ „	† 27. VII. 07

Tabelle VII.
Extrakt II. Stamm 217.

12. VIII. 07	Kaninchen 0·5 ccm intravenös	† nach 2 Stunden
12. „	„ 1·0 „ „	† 13. VIII.
13. „	„ 0·2 „ „	† 14. „
14. „	„ 0·8 „ (15 Min. 80° C erwärmt) intrav.	† 15. „
21. „	„ 0·5 „ intravenös	† 23. „
23. „	„ 1·0 „ „	bleibt am Leben
26. „	„ 1·5 „ „	„ „

Tabelle VIII.
Extrakt III. Stamm 217.

3. IX. 07	Kaninchen 0·5 ccm intravenös	bleibt am Leben
3. „	„ 1·0 „ „	† 4. IX. 07
4. „	„ 1·0 „ + 0·5 ccm Normalserum intravenös	† 5. „
6. „	„ 1·5 „ + 1·0 „ „ „	† 8. „
9. „	„ 1·0 „ + 1·0 „ „ „	bleibt am Leben
9. „	„ 1·0 „ + 1·0 „ „ „	„ „

Tabelle IX.
Extrakt IV. Stamm 217.

17. IX. 07	Kaninchen	0·5 ccm intravenös	† 18. IX. 07
17. „	„	1·0 „ „	† 18. „
18. „	„	0·5 „ + 1 ccm Normalserum intravenös	† 19. „
20. „	„	0·5 „ + 2 „ „ „	† 21. „
21. „	„	0·5 „ + 2 „ „ „	† 23. „
21. „	„	0·5 „ + 2 „ „ „	† 22. „

Tabelle X.
Extrakt V. Stamm 217.

25. IX. 07	Kaninchen	0·5 ccm intravenös	† 26. IX. 07
2. X.	„	0·5 „ „	bleibt am Leben
3. „	„	1·0 „ + 1·5 ccm Normalserum intravenös	† 4. X. 07
4. „	„	1·0 „ + 1·5 „ „ „	† 5. „
5. „	„	1·0 „ + 1·5 „ „ „	† 6. „
9. „	„	1·0 „ + 1·5 „ „ (n. 1 Std.) „	† 10. „

Tabelle XI.
Bouillonfiltrat. Stamm 143. Kultur 10 Tage alt.

23. VII. 07	Kaninchen	1·0 ccm intravenös	bleibt am Leben
24. „	„	0·5 „ „	„ „
25. „	„	2·0 „ „	„ „

Tabelle XII.
Bouillonfiltrat. Stamm 171. Kultur 10 Tage alt.

23. VII. 07	Kaninchen	1·0 ccm intravenös	† 24. VII. 07
24. „	„	0·5 „ „	bleibt am Leben
26. „	„	0·8 „ „	„ „
29. „	„	1·5 „ „	„ „

Tabelle XIII. Extrakt. Stamm 143.

23. VII. 07	Kaninchen	1·3 ccm intravenös	† 23. VII. 07
24. „	„	0·5 „ „	bleibt am Leben
26. „	„	0·8 „ „	† 27. VII. 07
29. „	„	0·5 „ subkutan	† 30. „
29. „	„	0·5 „ „	† 30. „
29. „	„	0·5 „ „	bleibt am Leben

Tabelle XIV. Extrakt. Stamm 171.

23. VII. 07	Kaninchen	1·0 ccm intravenös	† 24. VII. 07
24. „	„	0·5 „ „	bleibt am Leben
26. „	„	0·8 „ „	† 27. VII. 07
29. „	„	0·5 „ subkutan	† 30. „
29. „	„	0·5 „ „	† 30. „
29. „	„	0·5 „ „	bleibt am Leben



Sechs Kaninchen wurden mit den Filtraten der Bouillonkulturen immunisiert. Zwei von diesen bekamen Einspritzungen in die Venen; das eine starb bei der zweiten Injektion, das andere bekam fünf intravenöse und noch zwei subkutane Einspritzungen. Andere drei Kaninchen bekamen nur subkutane Einspritzungen; das sechste bekam das erste Mal eine Injektion in die Venen und die folgenden subkutan; es hat nur drei Einspritzungen bekommen.

Die eingespritzten Dosen variierten von 0·5 bis 4·0 ccm je nach der Toxizität des benutzten Filtrates; sie waren größer, wenn das Filtrat sich beinahe gar nicht giftig erwies.

Die Injektionen wurden in Zwischenräumen von ungefähr 8 bis 10 Tagen gemacht; sie wurden in der Regel gut vertragen; nur selten stellten sich kleine Temperaturerhöhungen und vorübergehende Abnahme des Körpergewichtes ein; keine nennenswerten örtlichen Erscheinungen durch die subkutanen Einspritzungen.

Zwecks Immunisierung wurden 11 Kaninchen mit Bakterienextrakten injiziert, von denen 5 starben. Bei der Sektion zeigten sie sich von intensiver Coccidiosis befallen. Von den überlebenden 6 Tieren hatte das erste 5 intravenöse und 2 subkutane Einspritzungen erhalten und starb 9 Tage nach der letzten infolge starker Kachexie. Vier Kaninchen hatten subkutane Einspritzungen und zwar 6 bis 7 erhalten, welche alle bis auf kleine Schwankungen des Körpergewichtes und der Temperatur gut vertragen wurden; das letzte Kaninchen hatte eine intravenöse und vier subkutane Einspritzungen bekommen. Auch in diesem Falle wurde jedesmal bei den Dosen auf die Giftigkeit des benutzten Extraktes geachtet.

Die folgenden Tabellen zeigen den Verlauf solcher Immunisierungen (Tab. XV bis XXV).

Tabelle XV. Kaninchen 5. Filtrat.

Datum	Menge des geimpften Filtrats	Gewicht in grm	Bemerkungen
24. VII. 07	0·5 ccm F. I intravenös	640	
1. VIII.	0·5 „ F. I „	660	
7. „	1·0 „ F. I „	830	
15. „	3·0 „ F. I „	1010	
24. „	2·0 „ F. II „	1130	
4. IX.	—	1250	Blutentnahme am Ohr
5. „	2·0 ccm F. II subkutan	—	
10. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstit. 1:2000
19. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
24. „	—	—	desgl.
27. „	3·0 ccm F. IV subkutan	1490	
2. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
12. „	—	—	desgl.



Tabelle XVI. Kaninchen 19. Filtrat.

Datum	Menge des geimpften Filtrats	Gewicht in grm	Bemerkungen
1. VIII. 07	1·0 ccm F. I subkutan	1730	
7. "	—	1670	
9. "	1·5 ccm F. I subkutan	1650	
19. "	3·0 " F. I "	1920	
24. "	3·0 " F. II "	2050	
4. IX.	—	2240	Blutentnahme am Ohr
5. "	3·0 ccm F. II subkutan	—	
10. "	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstiter 1:2000
27. "	4·0 ccm F. IV subkutan	2100	
3. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
12. "	—	—	desgl.

Tabelle XVII. Kaninchen 20. Filtrat.

Datum	Menge des geimpften Filtrats	Gewicht in grm	Bemerkungen
1. VIII. 07	1·0 ccm F. I subkutan	1740	
7. "	—	1700	
9. "	1·5 " F. I subkutan	1560	
16. "	3·0 " F. I "	1550	
24. "	3·0 " F. II "	1720	
5. IX.	—	—	Blutentnahme am Onr
7. "	3·0 ccm F. II subkutan	—	
12. "	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstiter 1:1000
27. "	4·0 ccm F. II subkutan	2000	
4. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
14. "	—	—	desgl.

Tabelle XVIII. Kaninchen 21. Filtrat.

Datum	Menge des geimpften Filtrats	Gewicht in grm	Bemerkungen
1. VIII. 07	1·0 ccm F. I subkutan	2450	
7. "	—	2390	
9. "	1·5 " F. I subkutan	2260	
16. "	—	2250	
17. "	3·0 " F. I subkutan	—	
24. "	3·0 " F. II "	2370	
6. IX.	—	—	Blutentnahme am Ohr
7. "	3·0 " F. II subkutan	—	
12. "	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstiter 1:500
27. "	4·0 " F. IV subkutan	2650	
4. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
14. "	—	—	desgl.

Tabelle XIX. Kaninchen 24. Filtrat.

Datum	Menge des geimpften Filtrats	Gewicht in grm	Bemerkungen
28. VIII. 07	2·5 ccm F. II intravenös	1060	
5. IX.	2·0 „ F. II subkutan	1050	
27. „	3·0 „ F. IV „	1370	
5. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr

Tabelle XX. Kaninchen 6. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
24. VII. 07	0·5 ccm Extr. I intravenös	660	
29. „	—	640	
1. VIII.	0·5 „ Extr. I intravenös	—	
14. „	0·15 „ Extr. II „	720	
21. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
22. „	1·0 „ Extr. II intravenös	780	
29. „	1·0 „ Extr. II „	850	
4. IX.	—	950	Blutentnahme am Ohr
5. „	1·0 „ Extr. III subkutan	—	
13. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstiter 1:3000
18. „	1·0 „ Extr. IV subkutan	1130	
27. „	—	780 (Leichnam)	gestorben

Tabelle XXI. Kaninchen 17. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
27. VII. 07	0·5 ccm Extr. I subkutan	1240	
6. VIII.	0·5 „ Extr. I „	1320	
15. „	—	1100	
19. „	0·5 „ Extr. II subkutan	1660	
26. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
			Agglutinationstiter 1:1000
27. „	1·0 „ Extr II subkutan	1900	Blutentnahme am Ohr
4. IX.	—	2050	
5. „	1·0 „ Extr. III subkutan	—	Blutentnahme am Ohr
19. „	—	—	
21. „	3·0 „ Extr. IV subkutan	2060	
27. „	2·0 „ Extr. V „	1890	Blutentnahme am Ohr
2. X.	—	—	desgl.
8. „	—	—	desgl.
12. „	—	—	



Tabelle XXII. Kaninchen 22. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
1. VIII. 07	0·5 ccm Extr. I subkutan	1990	
7. „	—	1970	
15. „	0·3 „ Extr. II subkutan	2040	
22. „	1·0 „ Extr. II „	2220	
29. „	2·0 „ Extr. II „	2220	
5. IX.	—	-	Blutentnahme am Ohr
7. „	2·0 „ Extr. III subkutan	—	desgl.
	—	—	Agglutinationstiter 1:1000
19. „	1·0 „ Extr. IV subkutan	—	
27. „	2·0 „ Extr. V „	2030	
3. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
12. „	—	—	desgl.

Tabelle XXIII. Kaninchen 26. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
6. VIII. 07	0·25 ccm Extr. I subkutan	2350	
15. „	0·3 „ Extr. II „	2370	
22. „	1·0 „ Extr. II „	2590	
29. „	2·0 „ Extr. II „	2770	
7. IX.	2·0 „ Extr. III „	—	
12. „	—	—	Blutentnahme am Ohr
	—	—	Agglutinationstiter 1:500
19. „	1·0 „ Extr. IV „	—	
27. „	2·0 „ Extx. V „	2570	
4. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
14. „	—	—	desgl.

Tabelle XXIV. Kaninchen 27. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
6. VIII. 07	0·25 ccm Extr. I subkutan	2250	
15. „	—	2190	
16. „	0·3 „ Extr. II subkutan	—	
23. „	1·0 „ Extr. II „	2300	
5. IX.	—	—	Blutentnahme am Ohr
7. „	2·0 „ Extr. III subkutan	—	
12. „	—	—	Blutentnahme am Ohr Agglutinationstiter 1:3000
19. „	1·0 „ Extr. IV subkutan	—	
27. „	2·0 „ Extr. V „	2220	
4. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr
14. „	—	—	desgl.

Tabelle XXV. Kaninchen 32. Extrakt.

Datum	Menge des geimpft. Extrakts	Gewicht in grm	Bemerkungen
26.VIII. 07	1·5 ccm Extr. II intravenös	870	
5. IX.	0·5 „ Extr. III subkutan	880	
21. „	2·0 „ Extr. IV „	1200	
27. „	1·0 „ Extr. V „	1130	
5. X.	—	—	Blutentnahme am Ohr

Im Verlauf der Immunisierung wurde der agglutinierende Wert und die antitoxische Kraft des Serums geprüft. Alle Sera der behandelten Tiere zeigten agglutinierende Eigenschaften für den Paratyphus B, und zwar von dem Titer 1:500 bis 1:2000 die Sera der mit Filtraten behandelten, von 1:500 bis 1:3000 die mit Extrakten behandelten Tiere, ohne daß ein gleichmäßiges Verhältnis zwischen der agglutinierenden Kraft und der Anzahl der von den Tieren erhaltenen Injektionen in Erscheinung trat.

Was die antitoxische Kraft anbelangt, haben wir die Wirksamkeit des Serums sowohl gegen die toxische Wirkung der Extrakte als auch gegen die der Filtrate untersucht; d. h. einerseits haben wir den Extrakt zusammen mit Serum von mit Extrakt behandelten oder zusammen mit Serum von mit Filtrat behandelten Kaninchen injiziert, und andererseits haben wir das Filtrat zusammen mit Serum von mit Filtrat behandelten oder zusammen mit Serum von mit Extrakt behandelten Kaninchen eingespritzt.

Die Versuche wurden so angestellt, daß man das Filtrat oder den Extrakt einige Minuten vorher mit dem zu prüfenden Serum mischte und dann in die Venen einspritzte; bei den Kontrollen impfte man dieselben Dosen toxischer Substanz allein oder mit normalem Kaninchenserum gemischt ein. Bei demselben Versuche wurden zwei oder drei Sera von auf beide verschiedene Arten behandelten Tieren gleichzeitig mit denselben Dosen Filtrat oder Extrakt geprüft. Es wurden stets Kaninchen von ungefähr 1000 grm benutzt. Bei sämtlichen toten Tieren wurden Sektion und Kulturen vom Blut und der Milz gemacht, um sich zu vergewissern, daß der Tod nicht etwaigen außerhalb des Versuches liegenden Ursachen zuzuschreiben sei.

Die Resultate dieser Versuche gehen aus den folgenden Tabellen (Versuch I bis XV) hervor:

Versuch I (21. VIII.).

Extrakt II. Serum Kaninchen 6 (21. VIII.) mit Extrakt vorbehandelt.

Kaninchen 29	0·5 ccm Extrakt II +	1 ccm Serum 6	bleibt am Leben
Kontrolle	desgl.	—	† nach 4 Tagen



(23. VIII.)

Kaninchen 31	1 ccm Extrakt II + 1 ccm Serum 6	bleibt am Leben
Kontrolle	desgl. —	„ „

Versuch II (26. VIII.)

Extrakt II. Serum Kaninchen 17 (26. VIII.) mit Extrakt vorbehandelt.

Kaninchen 33	1·5 ccm Extrakt II + 1 ccm Serum 17	bleibt am Leben
Kontrolle	desgl. —	„ „

Versuch III (4. IX.).

Extrakt III. Serum Kaninchen 5 (4. IX.) mit Filtrat vorbehandelt.
„ „ 6 „ „ Extrakt „
„ „ 19 „ „ Filtrat „
„ „ 17 „ „ Extrakt „
„ „ normal

Kaninchen 34	1 ccm Extrakt III + 1 ccm Serum	5	bleibt am Leben
„ 35	desgl.	6	„ „
„ 36	„	19	„ „
„ 37	„	17	„ „
Kontrolle	„	normal	† 5. X.

Versuch IV (6. IX.).

Extrakt III. Serum Kaninchen 20 (5. IX.) mit Filtrat vorbehandelt.
„ „ 21 (6. „) „ „ „
„ „ 22 (5. „) „ Extrakt „
„ „ 27 (5. „) „ „ „
„ „ normal

Kaninchen 39	1·5 ccm Extrakt III + 1 ccm Serum	20	† 7. IX.
„ 40	desgl.	21	† 11. „
„ 41	„	22	† 7. „
„ 42	„	27	† 7. „
Kontrolle I	„	normal	† 7. „
„ II	„	„	† 8. „

Versuch V (18. IX.).

Extrakt IV. Serum Kaninchen 5 (10. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 19 (10. „) „ „ „
„ „ 6 (13. „) „ Extrakt „
„ „ 17 (4. „) „ „ „
„ „ normal

Kaninchen 53	0·5 ccm Extrakt IV + 1 ccm Serum	5	† 21. IX.
„ 54	desgl.	19	† 19. „
„ 55	„	6	† 19. „
„ 56	„	17	† 19. „
Kontrolle	„	normal	† 19. „

Versuch VI (20. IX.).

Extrakt IV. Serum Kaninchen 5 (19. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
" " 19 (10. ") " " "
" " 6 (13. ") " Extrakt "
" " 17 (19. ") " " "
" " 22 (7. ") " " "

Kaninchen 58	0·5 ccm Extrakt IV + 2 ccm Serum	5	bleibt am Leben
" 59	desgl.	19	" "
" 60	"	6	" "
" 61	"	17	" "
" 62	"	22	" "
Kontrolle	"	normal	† 21. IX.

Versuch VII (21. IX.).

Extrakt IV. Serum Kaninchen 20 (12. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
" " 21 (") " " "
" " 26 (") " Extrakt "
" " 27 (") " " "
" " normal

Kaninchen 63	0·5 ccm Extrakt IV + 2 ccm Serum	20	bleibt am Leben
" 64	desgl.	21	† 25. IX.
" 65	"	26	bleibt am Leben
" 66	"	27	" "
Kontrolle	"	normal	† 22. IX.
"	"	"	† 23. "

Versuch VIII (3. X.).

Extrakt V. Serum Kaninchen 5 (2. X.) mit Filtrat vorbehandelt
" " 19 (3. ") " " "
" " 17 (2. ") " Extrakt "
" " 22 (3. ") " " "
" " normal

Kaninchen 86	1 ccm Extrakt V + 1·5 ccm Serum	5	bleibt am Leben
" 87	desgl.	19	" "
" 88	"	17	" "
" 89	"	22	† 4. X.
Kontrolle	"	normal	† 4. X.

Versuch IX (4. X.).

Extrakt V. Serum Kaninchen 20 (4. X.) mit Filtrat vorbehandelt
" " 21 (") " " "
" " 26 (") " Extrakt "
" " 27 (") " " "
" " normal



Kaninchen 91	1 ccm Extrakt V + 1·5 ccm Serum 20	bleibt am Leben
„ 92	desgl. 21	„ „
„ 93	„ 26	„ „
„ 94	„ 27	„ „
Kontrolle	„ normal	† 5. X.

Versuch X (5. X.).

Extrakt V. Serum Kaninchen 24 (5. X.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 32 (5. „) „ Extrakt „
„ „ 22 (3. „) „ „ „
„ „ normal

Kaninchen 96	1 ccm Extrakt V + 1·5 ccm Serum 24	† 6. X.
„ 97	„ + 1·5 „ „ 32	bleibt am Leben
„ 98	„ + 2·0 „ „ 22	„ „
Kontrolle	„ + 1·5 „ normal	† 6. X.

Versuch XI (12. IX.).

Filtrat III. Serum Kaninchen 5 (10. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 19 (10. „) „ „ „
„ „ 6 (4. „) „ Extrakt „
„ „ 17 (4. „) „ „ „
„ „ normal

Kaninchen 47	1 ccm Filtrat III + 1 ccm Serum 5	† 15. IX.
„ 48	desgl. 19	bleibt am Leben
„ 49	„ 6	„ „
„ 50	„ 17	† 15. IX.
Kontrolle	„ normal	bleibt am Leben
„	0·5 ccm „ „	„ „

Versuch XII (25. IX.).

Filtrat IV. Serum Kaninchen 5 (24. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 20 (12. „) „ „ „
„ „ 17 (19. „) „ Extrakt „
„ „ 22 (7. „) „ „ „
„ „ normal

Kaninchen 74	1 ccm Filtrat IV + 1 ccm Serum 5	† 26. IX.
„ 75	desgl. 20	bleibt am Leben
„ 76	„ 17	† 26. IX.
„ 77	„ 22	bleibt am Leben
Kontrolle	„ normal	„ „





Versuch XIII (26. IX.).

Filtrat IV. Serum Kaninchen 5 (24. IX.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 20 (12. „) „ „ „
„ „ 21 (12. „) „ „ „
„ „ 22 (7. „) „ Extrakt „
„ „ normal

Kaninchen 79	1·5 ccm Filtrat IV + 1 ccm Serum 5	† 2. X.
„ 80	desgl. 20	bleibt am Leben
„ 81	„ 21	† 1. X.
„ 82	„ 22	† 2. X.
Kontrolle	„ normal	† 27. IX.
„	„ „	† 2. X.

Versuch XIV (18. X.).

Filtrat V. Serum Kaninchen 20 (14. X.) mit Filtrat vorbehandelt.
„ „ normal

Kaninchen 114	2 ccm Filtrat V + 1 ccm Serum 20	bleibt am Leben
Kontrolle	desgl. normal	† 19. X.
„	2 ccm Filtrat V —	bleibt am Leben

Versuch XV (19. X.).

Filtrat V. Serum Kaninchen 20 (14. X.) mit Filtrat vorbehandelt
„ „ 27 („) „ Extrakt „
„ „ normal

Kaninchen 118	3 ccm Filtrat V + 1 ccm Serum 20	bleibt am Leben
„ 119	desgl. 27	„ „
Kontrolle	„ normal	† 20. X.
„	3 ccm Filtrat V —	bleibt am Leben

Versuch XVI (9. X.).

Extrakt V. Serum Kaninchen 17 (8. X.) mit Extrakt vorbehandelt

Kaninchen 99	1 ccm Extrakt V, nach 1 Stunde 1·5 ccm Serum 17	† 10. X.
Kontrolle	desgl. normal	† 10. X.

Versuch XVII.

Extrakt VI. Serum Kaninchen 27 (14. X.) mit Extrakt vorbehandelt
„ „ 21 („) „ Filtrat „
„ „ normal

17. X. 07	Kaninchen 109	0·5 ccm Extrakt VI + 1 ccm Serum 17	bleibt a. Leben
	Kontrolle	desgl. normal	† 18. X.
18. „	Kaninchen 110	2·0 ccm Extrakt VI + 4 ccm Serum 27	† 19. X.
18. „	„ 111	desgl. 21	† 19. X.



Wie aus den vorstehenden Tabellen hervorgeht, ergaben die beiden Vorversuche, welche mit Serum von mit Extrakt behandelten Tieren gemacht wurden, nach nur drei Einspritzungen (Kaninchen 6 und 17) keine übereinstimmenden Resultate. In der Tat überlebte beim ersten Versuch das mit Serum injizierte Kaninchen die Kontrolle, die nach 4 Tagen starb, während bei den anderen Versuchen auch die Kontrollen am Leben blieben und so bewiesen, daß der benutzte Extrakt schon seine Toxizität verloren hatte.

Überzeugender scheinen die folgenden Versuche, die mit Serum bei vorgeschrittener Immunisierung angestellt wurden.

Beim Versuch III blieben die mit 1 ccm Extrakt III und 1 ccm Serum von Kaninchen 5 und 19 (mit Filtrat behandelt) und 6 und 17 (mit Extrakt behandelt) injizierten Tiere am Leben gegenüber der mit normalem Serum injizierten Kontrolle. Bei größeren Dosen Extrakt (1·5 ccm) erwiesen sich die Sera von anderen vier Kaninchen, welche ungefähr denselben Grad der Immunisierung erreicht hatten, als ungenügend den Tod zu verhüten (Versuch IV), und nur bei einem Tiere (Kan. 40, Serum 21) trat er mit nennenswerter Verzögerung ein.

Dieselben Serumdosen von den Kaninchen 5, 19, 6, 17, welche die Wirkung von 1 ccm Extrakt III neutralisiert hatten, erwiesen sich gegen eine geringere Dosis (0·5 ccm) Extrakt IV, welcher bedeutend toxischer war, als wirkungslos, und nur ein Kaninchen starb mit zweitägiger Verzögerung (Versuch V, Kaninchen 53). In doppelter Dosis eingespritzt vermochten diese Sera die Tiere, gegenüber der mit normalem Serum behandelten Kontrolle, am Leben zu erhalten (Versuch VI).

Die Sera von Kaninchen 20, 21, 26 27 in Dosen von 2 ccm zeigten sich ebenfalls wirksam gegen denselben Extrakt IV, das Serum von Kaninchen 21 ausgenommen, welches den tödlichen Ausgang, der bei den beiden Kontrollen zwischen 24 und 48 Stunden eingetreten war, nur auf 4 Tage hinausschob (Versuch VII).

Die Versuche VIII und IX, welche mit 1 ccm Extrakt V und 1·5 ccm von verschiedenen Immunsera angestellt wurden, bestätigten die neutralisierende Wirksamkeit dieser Sera gegenüber den toxischen Wirkungen des Extraktes; das Serum von Kaninchen 22 machte eine Ausnahme, dasselbe zeigte sich jedoch bei einer Dosis von 2 ccm im folgenden Versuch wirksam (Versuch X).

Bei diesem wurden auch die Sera der beiden Kaninchen 24 und 32 geprüft, von welchen das eine drei Filtratinjektionen (in starken Dosen) und das andere vier von Extrakt bekommen hatte; nur das zweite Serum zeigte sich mit antitoxischen Eigenschaften begabt.




Aus diesen Versuchen geht hervor, daß sowohl die Sera der mit Kulturfiltraten als auch der mit wässerigen Bakterienextrakten behandelten Kaninchen die Eigenschaft erlangt hatten, die toxische Wirkung der Extrakte in passenden Dosen zu neutralisieren. Es ist kein erheblicher Unterschied zwischen der Wirksamkeit der mit Extrakten und der mit Filtraten gewonnenen Sera zu bemerken.

Nicht so bestimmt sind die Resultate der Impfungsversuche von Filtrat zusammen mit Immunseris; besonders wegen der großen Schwierigkeit ein sicher toxisches Filtrat zur Verfügung zu haben.

Beim Versuch XI mit Filtrat III und den Seris der Kaninchen 5, 19, 6 und 17 blieben die zwei Kontrollen zusammen mit den mit Serum von Kaninchen 19 (Filtrat) und 6 (Extrakt) injizierten Kaninchen 48 und 49 am Leben; nach 3 Tagen starben die beiden Kaninchen 47 und 50, von welchen das eine mit Serum von Kaninchen 5 (Filtrat) und das andere mit Serum von Kaninchen 17 (Extrakt) injiziert waren.

Auch beim Versuch XII mit Filtrat IV blieb die Kontrolle am Leben, während die auch mit Serum 5 und 17 injizierten Kaninchen 74 und 77 starben; zwei andere mit Seris von Kaninchen 20 (Filtrat) und 22 (Extrakt) injizierte Tiere blieben am Leben.

Beim nächstfolgenden Versuch XIII mit größeren Dosen Filtrat starben die beiden Kontrollen, die eine innerhalb 24 Stunden, die andere nach 6 Tagen; ebenfalls nach 6 Tagen starb das mit Serum von Kaninchen 5 (Filtrat) injizierte Kaninchen; nach 5 und 6 Tagen starben die mit Serum von Kaninchen 21 (Filtrat) und 22 (Extrakt) injizierten Tiere. Auch diesmal zeigte sich das Serum von Kaninchen 20 wirksamer; das damit eingespritzte Tier blieb am Leben.

Bei den Versuchen mit Filtrat V wurde wieder das Serum von Kaninchen 20 und 21, und das von Kaninchen 27 geprüft; die damit injizierten Tiere blieben am Leben im Gegensatz zu den mit normalem Serum behandelten, aber wie aus den Tabellen hervorgeht (Versuch XIV und XV), blieben auch die nur mit Filtrat injizierten Kontrollen am Leben.

Weder aus diesen noch aus den vorhergehenden Versuchen mit Filtraten ist, wegen der Unregelmäßigkeit der toxischen Wirkung der Filtrate, es also möglich, Schlüsse auf eine eventuelle neutralisierende Eigenschaft der verschiedenen Sera gegen die toxischen Filtrate zu ziehen.

Wir haben auch untersucht, ob die von uns gewonnenen Immunsera eine heilende Wirkung besitzen und die vorher mit Gift geimpften Tiere vor dem tödlichen Ausgang schützen können. Versuch XVI zeigt, daß



das nicht der Fall ist: die Dosis von 1 ccm Serum von Kaninchen 17, welche bei Versuch VIII genügte, um die Wirkung von 1 ccm Extrakt V zu neutralisieren, wenn sie gleichzeitig mit ihr injiziert wurde, blieb unwirksam, wenn man die Seruminjektion eine Stunde nach der Extraktinjektion machte.

Außerdem ist versucht worden, herauszufinden, ob die antitoxische Wirkung des Serums dem Gesetz der multiplen Proportionen unterliegt, wie es bei den echten Antitoxinen der Fall ist. So haben wir im Versuch XVII, nachdem festgestellt war, daß 1 ccm Serum von Kaninchen 27 die Wirkung von 0·5 ccm des frisch hergestellten Extraktes VI neutralisiert, zwei Kaninchen eine viermal stärkere Dosis Extrakt zusammen mit einer viermal stärkeren Dosis Serum von Kaninchen 27 und 21 injiziert. Die Tiere starben und zeigten, daß, wenn man die Giftmenge erhöht, verhältnismäßig stärkere Dosen Serum nicht hinreichen, um die Wirkung zu neutralisieren.

Schließlich haben wir gefunden, daß diese Sera bakterientötende Eigenschaften gegenüber dem Paratyphus B besitzen; das geht tatsächlich aus den beiden Pfeifferschen Versuchen hervor (Versuch XVIII und XIX), welche mit zwei Seris ausgeführt wurden, von denen das eine von einem mit Extrakt behandelten Kaninchen, das andere von einem mit Filtrat behandelten herstammte. Aus diesen Versuchen ersieht man, daß die bakterizide Kraft nicht sehr groß ist, aber sicher besteht, und daß es keinen bemerkenswerten Unterschied zwischen den beiden untersuchten Seris gibt.

Auch vermittelst der Methode der Komplementbindung kann man in unseren Seris das Vorhandensein von spezifischen Antikörpern nachweisen. Bringt man ein hämolytisches System mit Extrakt von Paratyphus B-Bazillen und mit Serum von immunisierten Tieren zusammen, so erreicht man eine mehr oder minder vollständige Hemmung der Hämolysis. Die Resultate dieser Versuche gehen aus dem Versuch XX und XXI hervor.

Auch bei diesen hat man in paralleler Weise die durch die beiden verschiedenen Methoden gewonnenen Sera untersucht; der Gehalt von Antikörpern ist sicher nachweisbar und erscheint im allgemeinen bei den mit Bakterienextrakten gewonnenen Seris etwas höher als bei den mit Filtraten hergestellten, aber die Unterschiede sind nicht sehr groß. Nicht einmal zwischen den Seris von Kaninchen 24 und 32, welche wenige Einspritzungen bekamen, und denen von länger behandelten Tieren bestehen nennenswerte Unterschiede.



Pfeifferscher Versuch (11. X. 07).

Versuch XVIII.

Serum Kaninchen 17 (2. X.) mit Extrakt vorbehandelt.
Paratyphus B 217. Agarkultur 24 Stunden alt.

Meer-schw.	Serum und Kultur	Befund nach 30 Min.	Befund nach 1 Std.	Befund nach 2 Stdn.	Bemerkungen
I	1 ccm Serum 17 Verdünnung 1 : 50 + 1/2 Öse Kultur	sehr wenig Bazillen, unbewegliche Granula	keine Bazillen mehr sichtbar	keine Bazillen	bleibt am Leben
II	1 ccm Serum 17 Verdünnung 1 : 100 + 1/2 Öse Kultur	wenig Bazill., unbewegliche Granula	sehr wenig Bazillen, unbeweglich	fast keine Bazillen	desgl.
III	1 ccm Serum 17 Verdünnung 1 : 1000 + 1/2 Öse Kultur	wenig bewegl. Bazillen	wenig Bazillen	bewegliche Bazillen	† nach ca. 24 Stdn.
IV	1 ccm Serum normal Verdünnung 1 : 50 + 1/2 Öse Kultur	lebhaft bewegliche Bazillen	zahlreiche, lebhaft bewgl. Bazillen	zahlreiche, lebhaft bewgl. Bazillen	† nach ca. 12 Stdn.
V	1 ccm Bouillon + 1/2 Öse Kultur	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.

Pfeifferscher Versuch (12. X. 07).

Versuch XIX.

Serum Kaninchen 5 (2. X.) mit Filtrat vorbehandelt.
Paratyphus B 217. Agarkultur 24 Stunden alt.

Meer-schw.	Serum und Kultur	Befund nach 30 Min.	Befund nach 1 Std.	Befund nach 2 Stdn.	Bemerkungen
I	1 ccm Serum 5 Verdünnung 1 : 50 + 1/2 Öse Kultur	sehr wenig Bazillen, fast unbewgl. Granula	sehr wenig Bazillen, unbeweglich	keine Bazillen mehr sichtbar	bleibt am Leben
II	1 ccm Serum 5 Verdünnung 1 : 100 + 1/2 Öse Kultur	sehr wenig Bazillen, fast unbewgl. Granula	sehr wenig Bazillen, unbeweglich	fast keine Bazillen	desgl.
III	1 ccm Serum 5 Verdünnung 1 : 1000 + 1/2 Öse Kultur	wenig Bazillen beweglich	einige Bazill. beweglich	bewegliche Bazillen	† nach ca. 24 Stdn.
IV	1 ccm Serum normal Verdünnung 1 : 50 + 1/2 Öse Kultur	lebhaft bewgl. Bazillen	zahlreiche, lebhaft bewgl. Bazillen	zahlreiche, lebhaft bewgl. Bazillen	desgl.
V	1 ccm Bouillon + 1/2 Öse Kultur	desgl.	desgl.	desgl.	desgl.



Versuch XX (17. X. 07).

Extrakt VI.
Komplement 1:10; 1 ccm.
Hämolyt. Ambozeptor 1:450 (Titer 1:900); 1 ccm.
Blut 5 Prozent; 1 ccm.

Serum Kaninchen 20 (mit Filtrat vorbehandelt) 14. X.
„ „ 21 („ „ „) „
„ „ 26 („ Extrakt „) „
„ „ 27 („ „ „) „
„ „ Normal 14. X.

Nr.	Extrakt VI	Serum 20	Resultat	Serum 21	Resultat	Serum 26	Resultat	Serum 27	Resultat	Normal-serum	Resultat
1	0·02	0·2	große Kuppe	0·2	Kuppe	0·2	fast vollständ. Hemmung	0·2	große Kuppe	0·2	vollständ. Lösung
2	0·02	0·1	Kuppe	0·1	kleine Kuppe	0·1	große Kuppe	0·1	Kuppe	—	—
3	0·02	0·05	kleine Kuppe	0·05	vollständ. Lösung	0·05	kleine Kuppe	0·05	kleine Kuppe	—	—
4	0·02	0·02	vollständ. Lösung	0·02	„	0·02	vollständ. Lösung	0·02	vollständ. Lösung	—	—
5	0·02	0·01	„	0·01	„	0·01	„	0·01	„	—	—
6	0·02	—	„	—	—	—	—	—	—	—	—
7	0·04	—	„	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	0·2	„	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung
9	—	0·4	„	0·4	„	0·4	„	0·4	„	0·4	„
10	System-kontrolle	vollständige Lösung									



Versuch XXI (18. X. 07).

Extrakt VI.
Komplement 1:10; 1 ccm.
Hämolyt. Ambozeptor 1:450 (Titer 1:900); 1 ccm.
Blut 5 Prozent; 1 ccm.

Serum Kaninchen 5 (mit Filtrat vorbehandelt) 12. X. 07
" " 19 (" " ") 12. "
" " 24 (" " ") 5. "
" " 17 (" Extrakt ") 12. "
" " 22 (" " ") 12. "
" " 32 (" " ") 5. "
" " Normal 14. X.

Nr.	Extrakt VI	Serum 5	Resultat	Serum 19	Resultat	Serum 24	Resultat	Serum 17	Resultat	Serum 22	Resultat	Serum 32	Resultat	Normalser.	Resultat
1	0·02	0·2	große Kuppe	0·2	Kuppe	0·2	große Kuppe	0·2	vollständ. Hemmung	0·2	fast vollst. Hemmung	0·2	große Kuppe	0·2	vollstdg. Lösung
2	0·02	0·1	Kuppe	0·1	kleine Kuppe	0·1	Kuppe	0·1	große Kuppe	0·1	große Kuppe	0·1	Kuppe	—	—
3	0·02	0·05	kleine Kuppe	0·05	fast vollst. Lösung	0·05	kleine Kuppe	0·05	Kuppe	0·05	kleine Kuppe	0·05	kleine Kuppe	—	—
4	0·02	0·02	vollständ. Lösung	0·02	vollständ. Lösung	0·02	vollständ. Lösung	0·02	kleine Kuppe	0·02	fast vollst. Lösung	0·02	vollständ. Lösung	—	—
5	0·02	0·01	"	0·01	"	0·01	"	0·01	vollständ. Lösung	0·01	vollständ. Lösung	0·01	"	—	—
6	0·02	—	"	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7	0·04	—	"	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
8	—	0·2	"	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollständ. Lösung	0·2	vollstdg. Lösung
9	—	0·4	"	0·4	"	0·4	"	0·4	"	0·4	"	0·4	"	0·4	"
10	System-kontrolle	vollständ. Lösg.													

Wenn wir zum Schlusse auf die vielfach erörterte Frage eingehen, ob die toxischen Substanzen des Paratyphus B toxische Produkte durch Absonderung oder Endotoxine sind, so glauben wir, daß die Substanzen, welche sich in den Bakterienextrakten vorfinden, schwerlich als echte Toxine, Sekretionsprodukte angesehen werden können. Diese Substanzen sind thermostabil und auch wegen ihrer Herstellungsweise muß man sie viel eher für Auflösungsprodukte des Bakterienleibes (Endotoxine) halten.

Andererseits läßt sich aus der Tatsache, daß man mit den Bouillonfiltraten gegen die in den Extrakten enthaltenen Substanzen immunisieren kann, der Schluß ziehen, daß es sich auch hier eher um Bestandteile des Bakterienkörpers handeln muß, als um wirkliche Sekretionsprodukte.

Die in den Immunseris enthaltenen Substanzen haben agglutinierende und bakterizide Eigenschaften; ihre antitoxische Wirkung ist schwach und zeigt sich nur bei relativ hohen Serumdosen und folgt nicht dem Gesetz der multiplen Proportionen. Alle diese Beobachtungen lassen darauf schließen, daß es sich nicht um echte Antitoxine handelt, wie bei den durch echte Toxine hervorgerufenen, ohne daß aber damit geleugnet werden soll, daß diese, wenn auch schwache, antitoxische Komponente am Menschen therapeutisch eventuell verwertbar ist.

Schlußfolgerungen.

Wir glauben daher aus unseren Untersuchungen folgende Schlußfolgerungen ziehen zu können:

1. Von dem Paratyphusbacillus B kann man wässerige Extrakte herstellen, welche auf Kaninchen toxisch wirken; die Filtrate durch Papier von alkalischen Bouillonkulturen desselben Bacillus sind auch manchmal toxisch, aber nicht in gleichmäßiger Weise.

2. Das Blutserum von mit diesen Extrakten oder Filtraten behandelten Kaninchen erlangt die Fähigkeit, innerhalb bestimmter Dosen die toxische Wirkung der Extrakte zu neutralisieren. Es ist zweifelhaft, ob es auch die der Filtrate neutralisieren kann.

3. Die neutralisierende Wirkung gegen die Gifte des Paratyphus B folgt nicht dem Gesetz der multiplen Proportionen.

4. Diese antitoxischen Sera haben agglutinierende Eigenschaften und man kann in ihnen das Vorhandensein von bakteriziden Substanzen vermittelst des Pfeifferschen Versuches nachweisen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Hrn. Geh.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann meine Dankbarkeit für die Ratschläge und freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit auszusprechen.



Literatur-Verzeichnis.

Kurth, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 30 u. 31.

Conradi, v. Drigalski und Jürgens, *Diese Zeitschrift.* 1903. Bd. XLII.

Korte, *Ebenda.* 1903. Bd. XLIV.

Vagedes, *Klin. Jahrbuch.* 1905. Bd. XIV.

Uhlenhuth, v. Leutholds *Gedenkschrift.* 1906. I.

Rolly, *Münchener med. Wochenschrift.* 1906. II. Nr. 37. — *Deutsch. Archiv für klin. Medizin.* 1906. Bd. LXXXVII.

Kutscher und Meinicke, *Diese Zeitschrift.* 1906. Bd. LII.

Kutscher, *Ebenda.* 1906. Bd. LV. — *Handbuch der path. Mikroorganismen* von Kolle und Wassermann.

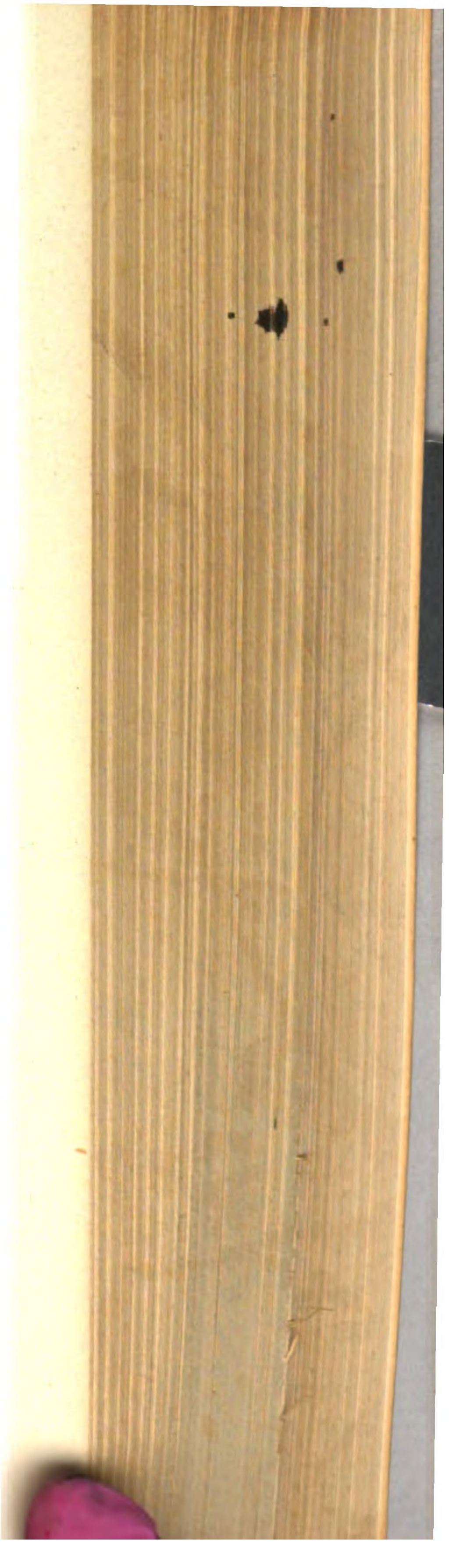
Kraus und Steinitzer, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1907. Bd. XX. Nr. 25.

[Aus dem Königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]
(Direktor: Geh. Ober-Med.-Rat Prof. Dr. Gaffky.)
(Abteilungs-Vorsteher: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Wassermann,)
[und der Abteilung f. Infektionskrankh. des Rudolf Virchow-Krankenhauses.]
(Dirigierender Arzt: Privat-Doz. Dr. Jochmann.)

Über die Verwendbarkeit der Komplementbindung zur Typhusdiagnose.

Von

Dr. **J. Leuchs** und Dr. **Chr. Schöne.**



Die von Bordet und Gengou (1) beschriebene Erscheinung der Komplementbindung hat in der Form, wie sie von A. Wassermann und C. Bruck (2) für die Serodiagnostik nutzbar gemacht wurde, einerseits zu rückhaltloser Bestätigung, andererseits aber auch zu lebhaften Widersprüchen geführt.

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, auf die gesamte, schon recht umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand einzugehen. Dieselbe soll hier nur insoweit, als sie Beziehung zu der von uns behandelten Materie, nämlich zum Typhus abdominalis hat, berücksichtigt werden.

Bordet und Gengou (1) haben gefunden, daß beim Vermischen von Meerschweinchen-Typhus-Immunserum mit einer Emulsion von Typhusbakterien Komplement gebunden wird: nachträglich zugefügte, sensibilisierte, d. h. mit dem entsprechenden Ambozeptor beladene, rote Blutkörperchen blieben ungelöst. Eine Komplementbindung war dagegen nicht festzustellen, wenn statt der Typhusbazillenemulsion, die gleiche Menge einer Aufschwemmung von Colibakterien zur Verwendung gelangte. Nur wenn größere Mengen der Coliaufschwemmung benutzt wurden, konnten auch hiermit noch Hemmungen erzielt werden. Die Reaktion war also bis zu einem gewissen Grade spezifisch. Ebenso wie die Meer-

schweinchensera ergaben auch zwei menschliche, von Typhusrekonvaleszenten stammende Sera, welche in gleicher Weise gegenüber einer Typhusbazillenaufschwemmung geprüft wurden, positive Resultate, während zwei von gesunden Menschen gewonnene Sera die Reaktion gänzlich vermissen ließen.

In der ersten Arbeit über Komplementbindung aus dem Wassermannschen Laboratorium von Wassermann und Bruck (2) wurde in Vorschlag gebracht, statt der in der Serodiagnostik bisher allgemein angewendeten Suspensionen von Vollbakterien, Extrakte aus Bakterienkörpern, also gelöste Bakteriensubstanzen zu verwenden. Mit Hilfe derartiger Bakterienextrakte konnte an mehreren Immunseris, darunter auch an einem vom Pferde stammenden Typhusimmunserum, nicht nur die Möglichkeit, sondern auch die Spezifität der Reaktion dargetan werden.

Eine Nachprüfung fanden die Resultate, welche diese beiden Autoren bei Typhus und namentlich bei den Erregern der Genickstarre erzielt hatten, in einer Arbeit Moreschis (3). Moreschi suchte sich ein eigenes Urteil über die Brauchbarkeit der Komplementbindung zu bilden durch Versuche, die er mit Typhusbazillen anstellte, als einer Bakterienart, bei welcher Mechanismus und Wesen der Immunität am besten durchforscht seien. Dieses Urteil gestaltete sich im wesentlichen verneinend. Er fand nämlich die Methode — wenigstens bei Typhus — weder zur Titrierung eines spezifischen Immunserums noch für den Nachweis kleiner Bakterienmengen genügend zuverlässig. Moreschi hatte zur Anstellung seiner Versuche, obwohl dieselben eine Nachprüfung der Wassermannschen Angaben darstellen sollten, nicht Bakterienextrakte, sondern Aufschwemmungen von lebenden oder bei 60° abgetöteten Vollbakterien benutzt. Er hatte sich somit der Bordet-Gengouschen Versuchsanordnung bedient, mit welcher diese Forscher selbst, wie oben erwähnt, einwandsfreie Resultate erhalten hatten. Immerhin konnte als Grund für die negativen bzw. schlechteren Resultate Moreschis diese Abweichung von der Wassermann-Bruckschen Versuchsanordnung in Frage kommen, besonders da eine Wiederaufnahme der Wassermann-Bruckschen Versuche durch Leuchs (4) mit Kaninchenseris und Typhusbazillenextrakten (bzw. Paratyphus B- und Colibazillenextrakten) in allen Fällen eine spezifische und quantitativ verlaufende Reaktion ergab.

Die Resultate, welche Leuchs an Kaninchenseris gewonnen hatte, fanden bald darauf für menschliche Typhussera durch Arbeiten von Hirschfeld (5) und Posner (6) mehr oder weniger vollständige Bestätigung.

Hirschfeld, welcher Sera von 15 Typhuskranken und von 17 Gesunden oder anderweitig Erkrankten in den Bereich seiner Untersuchungen



zog und dabei genau nach der Wassermannschen Methodik arbeitete, erzielte bei sämtlichen Typhusseris eine mehr oder weniger ausgesprochene Reaktion, während dieselbe bei den von Gesunden oder anderweitig Erkrankten stammenden Seris stets negativ verlief. In drei Typhusfällen ergab die Komplementbindung positives Resultat, noch bevor die Sera agglutinierende Eigenschaften für Typhusbazillen erkennen ließen. Der weitere klinische Verlauf und auch der späterhin positiv gewordene Widal bestätigte auch in diesen Fällen die mit Hilfe der Komplementbindung gestellte Diagnose.

Posner untersuchte sechs eindeutige Fälle von Typhus abdominalis, zwei Sera von Paratyphuskranken (Schottmüller), ein tierisches Immunserum (Schottmüller), und zwei menschliche Kontrollsera (eine Sepsis und eine Tuberculosis pulmonum). Er hat sich bezüglich des hämolytischen Systems nicht vollständig an die Wassermannschen Vorschriften gehalten. Ob sich seine teilweisen Mißerfolge durch diesen Umstand erklären lassen, wagen wir nicht zu entscheiden, immerhin ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen. Er erblickt auf Grund seiner Resultate in der Komplementbindung eine streng spezifische Methode, glaubt jedoch ihre klinische Verwertbarkeit in Frage gestellt, sowohl durch die Umständlichkeit des Verfahrens, als auch durch das Ausbleiben der Reaktion in einer Anzahl sicherer Fälle und endlich durch die quantitativ geringere Leistungsfähigkeit derselben gegenüber der Agglutination.

In einer zweiten Mitteilung über die diagnostische Zuverlässigkeit der Komplementbindung nahm Moreschi (7) Stellung zu den Wassermann-Leuchsschen Versuchen. Eine Kritik der Wassermannschen Ausführungen, sowie der Leuchsschen Versuchsprotokolle führt ihn zu einer Bestätigung seiner anfänglichen Auffassung. Durch neue, vergleichende Versuche bezüglich der Dosis minimalis für die Komplementbindung einerseits von Vollbakterien (Typhus) und andererseits von ihren Extrakten, sowie durch Versuche bezüglich des Antikörpergehaltes der Sera verschiedener Tierspezies, vergleichsweise bestimmt nach der Pfeifferschen Methode und nach dem Komplementbindungsverfahren, gelangt er zu folgenden Schlußfolgerungen: 1. Um mit wässerigen Typhusbazillenextrakten bei der Komplementbindungsmethode gegenüber einem hochwertigen Typhusimmunserum vom Kaninchen noch positive Reaktion zu erhalten, muß eine Bakterienmenge extrahiert werden, welche ungefähr der zum gleichen Zwecke benötigten Menge (0·1 Öse) einer Suspension von Vollbakterien entspricht. Die Anwendung von Extrakten nach Wassermann und seinen Mitarbeitern bietet demnach gegenüber der Verwendung von Vollbakterien keinen Vorteil zum Nachweis kleiner Quantitäten von Bakterienbestandteilen durch das Komplementbindungsverfahren und ist im



übrigen auch theoretisch nicht gerechtfertigt, da sie sich auf die ganz willkürliche, durch keinerlei Tatsachen begründete Annahme stützt, daß die Ausschüttelung von Bakterien mit Wasser mehr von den sogenannten Bakterienrezeptoren in Freiheit setzt, als die intakten Vollbakterien den respektiven Antikörpern zur Verfügung zu stellen vermögen. 2. Bei den untersuchten Kaninchenseris liefert das Komplementbindungsverfahren geringere Werte als die Methode Pfeiffer, immerhin erscheint die Empfindlichkeit des Verfahrens genügend für seine praktische Verwendung, wenn es möglich ist einen Extrakt von bekannter und konstanter Wirksamkeit zu haben. Dagegen ist das Komplementbindungsverfahren wenigstens für die Versuche mit Typhus und unter Berücksichtigung der von ihm (Moreschi) verwendeten bakteriolytischen und hämolytischen Systeme in keiner Weise weder zum qualitativen noch zum quantitativen Nachweis von Antikörpern im Serum des Menschen und des Pferdes geeignet.

Wassermann und Leuchs (8) sind den Ausführungen Moreschis durch eine gemeinsame Erwiderung in theoretischer Hinsicht bereits entgegengetreten.

Neufeld und Hüne (9) fanden zwei Typhusrekonvaleszentensera, welche, trotzdem sie bakterizide Eigenschaften entfalteten, eine komplementbindende Wirkung im Verein mit Vollbakterien nicht erkennen ließen. Diese Beobachtung veranlaßte sie zu schließen, daß die bei den meisten Typhusseris festzustellende Komplementbindung nicht durch die bakteriolytischen Ambozeptoren bedingt sein könne, sondern durch eine neue Art von Antistoffen bewirkt werden müsse.

Zu demselben Schlusse kam Haendel (10), der eines der Neufeld-Hüneschen Typhussera auch mit Hilfe von Bakterienextrakten[1] auf Komplementbindung untersuchte und dabei ebenfalls ein negatives Resultat zu verzeichnen hatte, im übrigen aber mit Choleraimmunseris von Kaninchen arbeitete.

Braun (11) überzeugte sich durch Versuche mit künstlichen Typhusbazillenextrakten und Kaninchentyphusimmunseris, die unserer Ansicht nach infolge der dabei in Anwendung gebrachten Versuchstechnik weder

[1] Anmerkung von Leuchs: Was Haendel mit dem Passus: „Leuchs hat . . . dabei aber so wenig hochwertige Sera — eines hatte nur den Agglutinationstiter 1:100 und im Pfeiffer den Titer 1:65 — verwendet, daß aus der Wirksamkeit dieser Sera beweisende Schlüsse nicht gezogen werden können“, eigentlich sagen wollte, ist mir nicht recht klar geworden. Beweisen wollte ich, daß es mit Hilfe der Komplementbindung gelingt, auch in Typhusimmunseris eine spezifische Reaktion zu erzielen. In je geringwertigeren Immunseris ich die Reaktion noch zur Anschauung bringen kann, einen um so eklatanteren Beweis habe ich — meiner Ansicht nach — für die Empfindlichkeit der Methode erbracht.



nach der einen noch nach der anderen Seite hin beweisend sein können, daß die Wassermann-Brucksche Methode für den Nachweis kleiner Typhusantigenmengen, wie sie in Körperflüssigkeiten vorkommen könnten, unbrauchbar ist.

Ballner und Reibmayr (12) endlich stellten mit Hilfe der Komplementbindung Differenzierungsversuche in der Gruppe der Kapselbazillen, der Typhusbazillen und der Vibrionen an. Sie haben mit Immunseris von Kaninchen und mit nach Wassermann hergestellten Bakterienextrakten gearbeitet. Auf Grund ihrer Erfahrungen in der Typhusgruppe (Typhus, Paratyphus B, Typhus murium, Coli) kommen die Autoren zu dem Schlusse, daß die Komplementfixation in dieser Gruppe ebenso scharfe und spezifische Ausschläge, wie die Agglutinationsreaktion ergebe, so daß sich ein Serum mit ihrer Hilfe sicher auf seine Provenienz diagnostizieren lasse. Ihrer Einfachheit wegen müsse jedoch der Agglutinationsmethode der Vorzug gegeben werden. Durch spezifische Absorptionsversuche glauben diese Forscher des weiteren einen unmittelbaren Zusammenhang zwischen den Phänomenen der Agglutination bzw. Präzipitation und der Komplementbindung nachgewiesen zu haben.

Zweck der nachstehend mitgeteilten Untersuchungen war nun, uns durch eigene Versuche über die Möglichkeit der Erzielung einer spezifischen Reaktion mit Hilfe der Komplementbindung auch beim menschlichen Typhus zu unterrichten. Das Material stand uns aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses zur Verfügung.

Bevor wir jedoch auf diese Untersuchungen des näheren eingehen, möchten wir kurz über einige experimentelle Tatsachen berichten, welche deutlich zeigen, daß es für den quantitativen — und damit in gewissen Fällen auch für den qualitativen — Ausfall der Komplementbindung durchaus nicht gleichgültig ist, ob Vollbakterien oder Bakterienextrakte benützt und in welcher Weise letztere hergestellt werden.

Wie schon oben erwähnt, kommt Moreschi in seiner zweiten Mitteilung zu dem Schlusse, daß die Anwendung von Extrakten gegenüber der von Vollbakterien keinen Vorteil biete. Er hat sich jedoch bei Anstellung der Versuche, die ihn zu dieser Schlußfolgerung zwingen, weder bezüglich des hämolytischen Systems noch hinsichtlich der Herstellung der Extrakte an die Wassermann-Leuchsschen Vorschriften gehalten. Sehen wir an dieser Stelle ab von der Verschiedenheit der hämolytischen Systeme. Die Differenz in der Herstellungsweise der Extrakte beruht darauf, daß Moreschi die Typhusbazillen zur Extraktion 6 Stunden im Thermostat bei 37° und dann 48 Stunden bei Zimmertemperatur (20 bis 22°) im Schüttelapparat hielt, während Leuchs dieselben 24 Stunden im



Brutschrank von 60° und dann ebenfalls 48 Stunden im Schüttelapparat bei Zimmertemperatur beließ.

Es handelte sich für uns nun um folgende Fragen:

1. Liefern die nach Moreschi hergestellten Extrakte in der Tat nicht bessere Resultate, als man sie bei Verwendung einer Suspension von Vollbakterien erzielt?

2. Sind die Leuchsschen Extrakte den Moreschischen und damit auch den Vollbakteriensuspensionen in ihrer Wirksamkeit überlegen?

Zu ihrer Beantwortung stellten wir uns Suspensionen und Extrakte aus Typhusbazillen nach folgenden verschiedenen Methoden dar. Eine Anzahl Kollescher Schalen wurde mit Typhusbazillen beimpft und die nach 24stündiger Bebrütung bei 37° gewachsene Kulturmasse mit je 5 ccm destillierten Wassers abgeschwemmt. Sämtliche Aufschwemmungen wurden in ein Kölbchen zusammengegossen, durch längeres Schütteln gut gemischt, und diese Mischaufschwemmung dann zu gleichen Teilen (je 20 ccm) in je fünf verschiedene Kölbchen aus schwarzem Glas verteilt. Nach Verschluß mit Gummikappen wurde

Kölbchen I sofort in den Eisschrank gesetzt, wo es 48 Stunden ruhig stehen blieb,

Kölbchen II 6 Stunden bei Zimmertemperatur ruhig gehalten und 42 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt,

Kölbchen III 6 Stunden bei 37° ruhig gehalten und 42 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt,

Kölbchen IV 6 Stunden bei 60° ruhig gehalten und 42 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt,

Kölbchen V 24 Stunden bei 60° ruhig gehalten und 24 Stunden bei Zimmertemperatur geschüttelt.

Nach diesen Prozeduren überzeugten wir uns durch Messung des Inhaltes sämtlicher Kölbchen, daß nicht etwa durch ungleichmäßige Verdunstung die Flüssigkeitsmenge in einem oder dem anderen Kölbchen abgenommen habe und versetzten darauf jede der fünf Aufschwemmungen bis zu einem Gehalt von 0.5 Prozent mit Phenol. Der Inhalt von Kölbchen II bis V wurde darauf gleichzeitig und gleichlang in ein und derselben Zentrifuge bis zu völliger Klarheit zentrifugiert.

Es resultierten somit eine Bakteriensuspension (Kölbchen I) und vier verschiedene Extrakte (Kölbchen II bis V), hergestellt aus dem gleichen Ausgangsmaterial, die auf ihre komplementbindenden Fähigkeiten mit Hilfe eines vom Kaninchen stammenden, inaktivierten Typhusimmunserums gleichzeitig geprüft wurden, indem zu gleichbleibenden Mengen Serum (0·1) fallende Mengen Suspension bzw. Extrakt gesetzt wurden. Nachstehende Tabelle I soll die hierbei erzielten Resultate veranschaulichen.

Tabelle I.

Kaninchen-Typhus-immunserum	Typhusbazill.-Suspension bzw. Extrakt	Resultat bei Verwendung von				
		Bazillen-suspension	Extrakt I	Extrakt II (Moreschi)	Extrakt III	Extrakt IV (Leuchs)
0·1	0·01	0 (kompl. Hemmung)	0 (kompl. Hemmung)	0 (kompl. Hemmung)	0 (kompl. Hemmung)	0 (kompl. Hemmung)
0·1	0·002	große Kuppe	gr. Kuppe	große Kuppe	„	„
0·1	0·001	Kuppe	fast kompl. gelöst	Kuppe	0 (Spur gelöst)	„
0·1	0·0005	kleine Kuppe	kompl. gelöst	kleine Kuppe	große Kuppe	0 (Spur gelöst)
0·1	0·0003	fast komplett gelöst	„	kompl. gelöst	Kuppe	„
0·1	0·00025	kompl. gelöst	„	„	kleine Kuppe	große Kuppe
0·1	0·0002	„	„	„	fast k. gelöst	Kuppe
0·1	0·00016	„	„	„	kompl. gelöst	„
0·1	0·00014	„	„	„	„	kleine Kuppe
0·1	0·00012	„	„	„	„	„
0·1	0·00011	„	„	„	„	fast k. gelöst
0·1	0·0001	„	„	„	„	kompl. gelöst
—	0·02	fast k. gelöst	„	„	„	„
—	0·01	kompl. gelöst	„	„	„	„
0·2	—	komplett gelöst				
0·1	—	desgl.				

Wir können nach den hier wiedergegebenen Versuchsresultaten die ungünstigen Ergebnisse **Moreschis** völlig verstehen. Auch uns ist es nicht gelungen, mit dem nach seiner Vorschrift hergestellten Extrakt bessere Erfolge zu erzielen, als bei Verwendung einer Suspension von Vollbakterien. Die Vollbakteriensuspension gibt mit unserem Typhusimmunserum komplette Komplementbindung noch in einer Menge von 0·01 ccm entsprechend 0·12 Normalösen. Die gleiche Menge 0·01 ccm (entsprechend 0·12 Normalösen) stellt auch für Extrakt II (**Moreschi**) die Minimaldosis zur Erzielung kompletter Hemmungen dar. Ähnlich den beiden vorgenannten Reagentien, vielleicht noch etwas schwächer, verhält sich Extrakt I (hergestellt bei Zimmertemperatur). Die letzten Spuren einer Reaktion ergaben bei diesen drei Reagentien die Mengen:

0·0003 ccm (= 0.0036 N.Ö.) Bazillenemulsion = fast komplett gelöst.
0·001 ccm (= 0·012 N.Ö.) Extrakt I = fast komplett gelöst.
0·0005 ccm (= 0·006 N.Ö.) Extrakt II (Moreschi) = kleine Kuppe.



Wurde dagegen die Extraktion der Typhusbazillen auch nur kurze Zeit (6 Stunden) bei einer Temperatur von 60° bewerkstelligt, so zeigte sich die Wirksamkeit eines derartigen Extraktes bereits erhöht. Durch 24stündige Extraktion bei 60° ließ sich der Titer noch weiter hinausschieben. Vergleichen wir die mit Extrakt II (6 Stunden bei 37°) erzielten Resultate mit denen der Extrakte III (6 Stunden bei 60°) und IV (24 Stunden bei 60°), so ergeben sich für die kompletten Hemmungen, sowie für die letzten Spuren einer Komplementbindung folgende Zahlen:

Extrakt	Komplette Hemmung	Inkomplette Hemmung
II. (Moreschi)	0·01 ccm = 0·12 N.-Ö.	0·0005 ccm = 0·006 N.-Ö.
III.	0·001 „ = 0·012 „	0·0002 „ = 0·0024 „
IV. (Leuchs)	0·0003 „ = 0·0036 „	0·00011 „ = 0·0013 „

Demnach gelingt es durch eine 24stündige Extraktion bei 60°, reaktionsfähige Stoffe in Lösung überzuführen, welche im intakten Vollbakterium für die Reaktion nicht zur Verfügung stehen und welche durch Extraktion bei Zimmertemperatur oder bei 37° nicht in der gleichen Menge in Lösung zu bringen sind. Die Bakteriensuspension hat gegenüber den Extrakten außerdem den Nachteil, daß sie, wie die Kontrollen der Tabelle I zeigen, für sich allein in stärkerem Maße Komplement bindet als letztere. Die nach unserer Vorschrift hergestellten Extrakte bieten somit in der Tat Vorteile vor den Bakteriensuspensionen einerseits und den nach der Moreschischen Methodik gewonnenen Extrakten andererseits.

Die Dauer von 24 Stunden scheint für die Extraktion bei 60° das Optimum darzustellen. In einer zweiten Versuchsreihe, in welcher wir Moreschischen, ferner einen durch 24stündiges und einen dritten durch 48stündiges Erhitzen auf 60° hergestellten Extrakt gegenüber ein und demselben Kaninchenserum prüften, konnten wir einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen den Extrakten 2 und 3 nicht feststellen.

Ob erhöhte Temperaturen das wirksamste Extraktionsmittel darstellen oder ob nicht vielleicht durch Auflösung der Bakterien mit Chemikalien noch wirksamere Extrakte zu erzielen wären, muß einstweilen dahingestellt bleiben.

Wenden wir uns nunmehr zur Besprechung unserer Versuche mit menschlichen Seris. Wir haben insgesamt Sera von 21 Typhuskranken bzw. Rekonvaleszenten und von 10 Gesunden bzw. anderweitig Erkrankten (meist Syphilitikern) untersucht.



Die Versuchstechnik blieb im allgemeinen dieselbe, wie sie in der Arbeit von Leuchs (4) ausführlich angegeben ist. Sie sei hier kurz wiederholt.

Die Sera, welche durch Blutentziehung mittels steriler Lüerscher Spritze aus der Armvene gewonnen waren, wurden sofort nach der Gewinnung eine halbe Stunde bei 56° inaktiviert, um womöglich noch am gleichen Tage, spätestens aber am folgenden auf ihre komplementbindenden Fähigkeiten untersucht zu werden. Da wir anfangs einigemale beobachtet hatten, daß bei Blutentnahme nach einer der Hauptmahlzeiten die Sera schon für sich allein in geringen Mengen (0·1 bis 0·2 ccm) Komplementbindung verursachten (offenbar wegen ihres starken Fettgehaltes), so achteten wir in der Folgezeit darauf, daß die Blutentnahme möglichst bei nüchternem Zustand der Patienten ausgeführt wurde. Wir konnten derart richtig entnommene und vorbehandelte Sera selbst in Mengen von 0·4 ccm für unsere Versuche in Anwendung bringen, da die doppelte Menge (0·8 ccm) für sich allein noch keine Hemmung der Hämolyse erkennen ließ. Allerdings sahen wir von der Anwendung solch großer Serummengen keinen Vorteil, da Sera mit positiver Reaktion gewöhnlich schon in der Menge von 0.1 ccm hinreichend deutliche Ausschläge zeigten, während andererseits Sera von klinisch sicheren Typhusfällen, welche die Reaktion nicht gaben, auch in Mengen von 0·4 und mehr Kubikzentimetern Komplementbindung nicht wahrnehmen ließen. Da die meisten menschlichen Sera eine geringere oder stärkere, natürliche Fähigkeit, Hammelblutkörperchen aufzulösen, besitzen, so könnte durch Summation des künstlichen, in unseren Versuchen zur Anwendung gelangenden Hämolysins zu dem natürlichen der menschlichen Sera, eine zu starke hämolytische Kraft resultieren, welche eine schwache Verankerung des Komplements an den bakteriellen Antikörper wieder zu zerreißen in der Lage sein könnte. Es wäre demnach nicht undenkbar, daß in den eben erwähnten negativen Fällen, eine tatsächlich vorhanden gewesene, aber schwache Reaktion, namentlich bei Verwendung größerer Serummengen durch diesen Vorgang verdeckt würde. Wir haben in einigen derartigen Fällen versucht, allein mit dem natürlichen Hämolysin der menschlichen Sera unter Weglassung des künstlichen, die Reaktion in Erscheinung treten zu lassen, was uns auch in der Tat gelang. Da jedoch hierbei die Resultate bezüglich der Kontrollen nicht immer eindeutige waren, so konnten wir diese Versuche nicht verwerten. Einen anderen Weg, der uns zur Umgehung dieser Schwierigkeit noch offengestanden wäre, nämlich die Verwendung einer Blutkörperchenart, auf welche menschliches Serum sicher nicht hämolytisch wirkt, haben wir nicht beschritten.

Zur Extraktdarstellung wurden mit Typhusbazillen beimpfte, 24 Stunden bebrütete Kollesche Schalen mit je 5 ccm destillierten, sterilisierten



Wassers abgeschwemmt, diese Aufschwemmung 24 Stunden bei 60° C. und alsdann 48 Stunden bei Zimmertemperatur im Schüttelapparat belassen, darauf bis zu völliger Klarheit zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit wurde vom Sediment abgegossen, bis zu einem Gehalt von 0·5 Proz. mit Karbolsäure versetzt und durch Überimpfen auf Agar und Bouillon bezüglich ihrer Sterilität geprüft. — Während wir im Anfang unserer Versuche gewöhnlich mit Extrakten, die aus einem Typhusstamm hergestellt waren, gearbeitet hatten, benützten wir späterhin solche, welche aus mehreren (3 bis 4) Typhusstämmen gewonnen waren, also polyvalente Extrakte. Da wir jedoch vergleichende Versuche nicht angestellt haben, können wir nicht sagen, ob diese polyvalenten Extrakte gegenüber den monovalenten die vorausgesetzten Vorteile in der Tat besitzen. — Wir setzten stets zu gleichbleibenden Mengen Extrakt fallende Mengen Serum. Die Extrakte wurden in Vorversuchen auf ihre hemmenden Eigenschaften für sich allein geprüft. Für den Hauptversuch kam die Hälfte derjenigen Menge, die für sich allein eben keine Hemmung mehr erkennen ließ, in Anwendung. — Einige Sera von Typhuspatienten wurden auch gegenüber Paratyphus B-Bazillenextrakt geprüft, bezüglich dessen Herstellung und Anwendungsweise, die gleichen Vorschriften, wie für die Typhusbazillenextrakte Geltung haben.

Als Komplement diente uns frisches Meerschweinchenserum in einer Verdünnung 1:10.

Nach Vermischung der drei Reagentien: Patientenserum, Typhusbazillenextrakt und Komplement, kam der Versuch für 1 Stunde in den Brutschrank von 37°.

Zum Schluß folgte Versetzen mit hämolytischem Serum in der doppelt komplett lösenden Dosis (vom Kaninchen gewonnen) und mit je 1 ccm einer fünfprozentigen Aufschwemmung von Hammelblutkörperchen in physiologischer Kochsalzlösung.

Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß jede Verdünnung der fünf Reagentien in je 1 ccm enthalten sein muß, so daß jedes derselben mit 1 ccm an der Mischung beteiligt ist. Bei den Kontrollen sind in Wegfall kommende Reagentien durch je 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu ersetzen. Jedes Röhrchen hat somit 5 ccm zu enthalten.

Es würde die Arbeit zu umfangreich gestalten, wollten wir an dieser Stelle sämtliche Versuchsprotokolle ausführlich wiedergeben. Wir legen daher in folgender Tabelle II je ein Protokoll über die Komplementbindung eines Serums von einem Typhuskranken und eines zweiten von einem Sepsiskranken als Beispiel ausführlich vor. Im übrigen aber begnügen wir uns bei den einzelnen Fällen mit einem kurzen Auszug aus der Krankengeschichte und verzeichnen die mit der Komplementbindung erzielten Versuchsresultate einfach als:

„stark positiv“ (0·02 ccm oder weniger Serum ergeben noch komplette Hemmung);

„positiv“ (0·2 oder 0·1 ccm Serum ergeben noch komplette Hemmung);

„schwach positiv“ (komplette Hemmungen sind nicht zu erzielen);

„negativ“ (zu den negativen Fällen haben wir auch alle die gerechnet, welche einen Grad der Komplementbindung zeigten, den wir mit „kleine Kuppe“ und „fast komplett gelöst“ bezeichnen).

Bezüglich der Agglutination möchten wir bemerken, daß wir als Titer diejenige Serumverdünnung anführten, bei der eben noch Zusammenklumpung zu erkennen war.

Tabelle II.

Prüfung der Sera von Typhuspatient K. C. (Fall 12) und von einem Sepsiskranken mit Hilfe der Komplementbindung gegenüber einem Typhusbazillenextrakt.

Mengen der		Resultat bei Verwendung von	
Sera	Extrakte	Typhuspatientenserum + Typhusbazillenextrakt	Sepsispatientenserum + Typhusbazillenextrakt
0·4	0·05	komplette Hemmung	komplett gelöst
0·2	0·05	„ „	„ „
0·1	0·05	„ „	„ „
0·02	0·05	„ „	„ „
0·01	0·05	große Kuppe	„ „
0·002	0·05	kleine Kuppe	„ „
0·001	0·05	fast komplett gelöst	„ „

Kontrollen:

0·8, 0·4 } Typhus- bzw. Sepsisserum komplett gelöst.

0·1, 0·05 } Typhusbazillen-Extrakt „ „

Fall 1. Otto B., 27 Jahre alt. Aufgenommen am 23. IX. 1907 mit Diphtherie. Hausinfektion mit Typhus, daher vom 1. K.-T. (14. X. 1907) in Beobachtung.[1] Durchfall. Palpabler Milztumor. Typhusbazillennachweis im Stuhl am 3. K.-T., im Blut am 4. K.-T. positiv. Ab 22. K.-T. fieberfrei. Am 5. XII. 1907 geheilt entlassen.

Agglutination: 4. K.-T. absolut negativ; — 10. K.-T. 1:70 schwach positiv; — 11. K.-T. 1:100 positiv; 16. K.-T. ebenso.

Komplementbindung: 4. K.-T. schwach positiv; — 10. K.-T. positiv; — 16. K.-T. ebenso.

[1] Die Krankheitstage, deren Kenntnis für den Ausfall der bakteriologischen und serologischen Untersuchungen von Interesse ist, sind in der Weise bestimmt worden, daß als erster derjenige Tag angenommen wurde, an dem die ersten Störungen des Allgemeinbefindens festzustellen waren. Nur in einigen Fällen waren wir genötigt, nach Krankheitswochen zu rechnen.



Fall 2. Klara Sch., 8 Jahre alt. Aufnahme am 28. X. 1907 (6. K.-T.). Durchfall. Starker Milztumor. Typhusbazillennachweis sowohl im Blut, als auch im Stuhl am 7. K.-T. positiv. Ab 32. K.-T. fieberfrei. Entlassen am 16. I. 1908.

Agglutination: 7. K.-T. 1:100 schwach positiv.
Komplementbindung: 7. K.-T. positiv.

Fall 3. Frieda Sch., 6 Jahre alt. Aufnahme am 28. X. 1907 (6. K.-T.), Schwester von Fall 2. Durchfall. Enormer Milztumor. Typhusbazillennachweis sowohl im Blut, wie auch im Stuhl am 7. K.-T. positiv. Wird in der 5. K.-W. fieberfrei. Am 16. I. 1908 geheilt entlassen.
Agglutination: 7. K.-T. 1:200 schwach positiv.
Komplementbindung: 7. K.-T. positiv.

Fall 4. Heinrich Kl., 27 Jahre alt. Aufnahme am 15. XI. 1907 (3. K.-T.). Starke Benommenheit. Roseola. Milz wenig vergrößert. Typhusbazillennachweis im Blut am 10. K.-T. positiv. Katarrhalische Pneumonie. Zunehmende Benommenheit. Bakteriämie (tropfenweis in Galle nachgewiesen). Exitus am 14. K.-T.

Agglutination: 8. K.-T. 1:100 schwach positiv; — 10. K.-T. 1:500 positiv; — 13. K.-T. 1:300 positiv.
Komplementbindung: 8. K.-T. positiv. — 13. K.-T. schwach positiv.

Fall 5. S., 20 Jahre alt. Aufgenommen am 20. II. 1908 (10. K.-T.). Mittelschwerer Fall. Erbsenbrühartige Stühle. Leib aufgetrieben. Milz perkutorisch vergrößert, nicht palpabel. Sehr ausgebreitete Roseoala. Typhusbazillennachweis im Stuhl am 12. K.-T. positiv, im Blut negativ.
Agglutination: 10. K.-T. 1:10, 20, 50, 100 und 200 negativ. — 12. K.-T. 1:10 positiv. 1:20 nur mikroskopisch positiv. 1:50 und 100 negativ.
Komplementbindung: 10. K.-T. positiv. — 12. K.-T. schwach positiv.

Fall 6. Marie Z., 12 Jahre alt. Aufnahme am 7. X. 1907 (12. K.-T.). Starke Benommenheit. Roseola. Milztumor. Typhusbazillennachweis im Blut am 12. K.-T. positiv. Exitus am 18. K.-T.
Agglutination: 12. K.-T. 1:50 schwach positiv; — 14. K.-T. 1:50 schwach positiv. — 16. K.-T. 1:200 schwach positiv. — 17. K.-T. 1:50 positiv.
Komplementbindung: 12. K.-T. positiv. — 14. K.-T. positiv. — 16. K.-T. positiv (stärker als am 14. K.-T.). — 17. K.-T. positiv (schwächer als am 16. K.-T.).

Fall 7. August L., 33 Jahre alt. Aufnahme am 20. XI. 1907 (15. K.-T.) Stuhl angehalten. Milzdämpfung vergrößert. Roseola. Der Typhusbazillennachweis im Blut mißlingt sowohl am 15., wie am 20. K.-T. Leichter Krankheitsverlauf. Ab 33. K.-T. ohne Fieber. Geheilt entlassen am 7. I. 1908.
Agglutination: 15. K.-T. 1:50 positiv. — 20. K.-T. ebenso.
Komplementbindung: 15. K.-T. positiv. — 20. K.-T. schwach positiv.

Fall 8. Karl Kü., 31 Jahre alt. Aufnahme am 8. X. 1907 (14. K.-T.). Durchfälle. Milz palpabel. Leukozytenzahl 4300. Typhusbazillen sind im Blut weder am 15. noch am 28. K.-T. nachzuweisen. Leichter Krankheitsverlauf. Nach 31 tägiger Krankheitsdauer fieberfrei. Geheilt entlassen am 26. XI. 1907.



Agglutination: 15. K.-T. 1:150 positiv. — 19. K.-T. 1:50 positiv. — 28. K.-T. 1:200 positiv.

Komplementbindung: 19. K.-T. schwach positiv (0·2 ccm Serum, kleine Kuppe). — 28. K.-T. positiv.

Fall 9. Ella Sch., 11 Jahre alt. Schwester von Fall 2 u. 3. Aufnahme am 2. X. 1907 (13. K.-T.). — Milztumor. Am 13. K.-T. Diazo positiv. Leukozytenzahl 2500. Typhusbazillennachweis im Blut am 14. K.-T. positiv, im Stuhl am 16. K.-T. negativ. 20. bis 25. K.-T. fieberfrei. Kurzdauerndes Rezidiv, vom 25. bis 38. K.-T. Ab 38. K.-T. dauernd fieberfrei. Geheilt entlassen am 4. XII. 1907.

Agglutination: 14. K.-T. 1:50 und 100 negativ. — 20. K.-T. 1:80 positiv. — 23. K.-T. 1:100 positiv.

Komplementbindung: 23. K.-T. positiv.

Fall 10. Karl Ka., 19 Jahre alt. Aufnahme am 27. IX. 1907 (14. K.-T.). Roseola. Milztumor. Katarrhalische Pneumonie. Ulcera im Pharynx. Diazo positiv (15. K.-T.). — Typhusbazillennachweis im Blut am 14. K.-T. positiv. Unter zunehmender Benommenheit erfolgt am 30. K.-T. der Tod.

Agglutination: 30. K.-T. negativ.

Komplementbindung: 30. K.-T. negativ.

Fall 11. Emma Pr., 30 Jahre alt. Aufnahme am 14. X. 1907 (9. K.-T.). Stuhl angehalten. Roseola. Milzvergrößerung. Diazo positiv (11. K.-T.). Bazillennachweis im Blut am 12. K.-T. negativ. Leukozytenzahl am 13. K.-T. 2800. Während der ganzen Krankheit nur leichtes Fieber. Ab 22. K.-T. normale Temperaturen. Vom 28. K.-T. ab Rezidiv. Dauernd fieberfrei ab 33. K.-T. Geheilt entlassen am 10. XII. 1907.

Agglutination: 11. K.-T. 1:200 positiv. — 30. K.-T. (2. Tag des Rezidivs) 1:100 schwach positiv.

Komplementbindung: 30. K.-T. (2. Tag des Rezidivs) schwach positiv.

Fall 12. Hermann C., 26 Jahre alt. Aufnahme 6. X. 1907 (9. K.-T.). Benommenheit. Roseola. Milztumor. Starke Bronchitis. Leukozytenzahl 4400. Diazo positiv. (9. K.-T.) Typhusbazillennachweis im Blut am 9. K.-T. positiv. Ab 25. K.-T. fieberfrei. Geheilt entlassen am 16. XI. 1907.

Agglutination: 11. K.-T. 1:100 positiv. — 33. und 44. K.-T. 1:200 positiv. — 46. K.-T. 1:300 schwach positiv.

Komplementbindung: 33. K.-T. positiv. — 44. K.-T. stark positiv. — 46. K.-T. stark positiv (siehe Tabelle II).

Fall 13. Emilie Ku., 36 Jahre alt. Aufnahme am 1. X. 1907 (14. K.-T.). Roseolen. Geringe Milzvergrößerung. Leukozytenzahl 3500. Diazo am 14. K.-T. positiv. Typhusbazillennachweis im Blut am 14. K.-T. positiv. 43. bis 45. K.-T. Temperaturabfall. Ab 46. K.-T. neue, langdauernde Fieberperiode. Ab 69. K.-T. fieberfrei.

Agglutination: 15. K.-T. 1:50 und 100 negativ. — 37. K.-T. 1:50 negativ. — 42. K.-T. 1:50 negativ (nach 24stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 1:100 schwach positiv); — 48. K.-T. 1:50 negativ, 1:100 schwach positiv. — 55. K.-T. 1:50 und 100 schwach positiv. — 70. K.-T. 1:200 positiv.

Komplementbindung: 37. K.-T. negativ. — 42., 48. und 55. K.-T. ebenso. — 70. K.-T. stark positiv.

Fall 14. Hermann N., 22 Jahre alt. Aufnahme am 18. IX. 1907 (7. K.-T.). Roseola. Typhusbazillennachweis im Blut am 7. K.-T. positiv. Am 27. K.-T. Rückkehr der Temperatur zur Norm. Ab 35. K.-T. Rezidiv. Ab 43. K.-T. dauernd fieberfrei. Geheilt entlassen am 16. XI. 1907.

Agglutination: 7. K.-T. 1:50 und 100 negativ. — 43. K.-T. 1:50 schwach positiv.

Komplementbindung: 43. K.-T. negativ.

Fall 15. Adolf Scha., 25 Jahre alt. Aufnahme am 20. XI. 1907 (3. K.-W.). Bei der Aufnahme schwer benommen. Milztumor. Erbsenbrühartiger Stuhl. Sowohl am Tag der Aufnahme, wie auch 4 Tage später verläuft der Züchtungsversuch von Typhusbazillen aus dem Blut negativ. 4 Tage nach der Aufnahme starke Darmblutung. Im weiteren Verlaufe Besserung. Wird in der 5. K.-W. fieberfrei. Geheilt entlassen am 1. XI. 1907.

Agglutination: In der 3. K.-W. negativ. — In der 5. und 7. K.-W. 1:50 positiv.

Komplementbindung: In der 7. K.-W. schwach positiv.

Fall 16. Ida N., 30 Jahre alt. Aufnahme am 11. IX. 1907 (3. K.-W.). Roseola. Milzvergrößerung. Diazo positiv. Der Typhusbazillennachweis gelingt in der 3. K.-W. im Blut nicht, dagegen im Stuhl durch Anreicherung auf Malachitgrünagar. Nach 7 wöchentlicher Krankheitsdauer fieberfrei. Geheilt entlassen am 16. XI. 1907.

Agglutination: In der 9. Woche nach Beginn der Erkrankung 1:100 schwach positiv.

Komplementbindung: 9. K.-W. positiv.

Fall 17. Elisabeth M., 18 Jahre alt. Aufnahme am 15. IX. 1907 (7. K.-T.). Typhusbazillennachweis im Blut am 7. K.-T. positiv. Ab 27. K.-T. fieberfrei. Geheilt entlassen am 20. XI. 1907.

Agglutination: 7. und 12. K.-T. 1:50 und 100 negativ. — 64. Tag nach Beginn der Erkrankung 1:50 positiv (nach 24 stündigem Stehen bei Zimmertemperatur 1:100 positiv).

Komplementbindung: 64. Tag nach B. d. E. schwach positiv.

Fall 18. Wilhelm M., 43 Jahre alt. Aufnahme am 3. IX. 1907 (17. K.-T.). Am 17. K.-T. Typhusbazillennachweis im Blut, sowie Diazo positiv. Langwieriger Verlauf, kompliziert durch Unterlappenpneumonie und ein schweres Rezidiv. Vom 63. K.-T. ab ohne Fieber. Geheilt entlassen am 11. I. 1908.

Agglutination: 66. T. n. B. d. E. 1:100 schwach positiv.

Komplementbindung: 66. T. n. B. d. E. positiv.

Fall 19. Robert O., 37 Jahre alt. Aufnahme am 12. VIII. 1907 (15. K.-T.). Schwer benommen. Roseola. Am 15. K.-T. Diazo positiv. Typhusbazillenzüchtung aus dem Blut am 15. und 48. K.-T. positiv. Ab 65. K.-T. fieberfrei. Geheilt entlassen am 1. XI. 1907.

Agglutination: 15. K.-T. 1:80 positiv. — 88. T. n. B. d. E. 1:300 schwach positiv.

Komplementbindung: 88. T. n. B. d. E. positiv.

Fall 20. Samuel R., 51 Jahre alt. Aufnahme am 29. X. 1907. Stirbt 6 Stunden nach der Aufnahme. Bei der Sektion finden sich Typhusgeschwüre im Ileum. Typhusbazillenzüchtung aus diesen Geschwüren positiv. Für Agglutination und Komplementbindung wird Serum von der Leiche benutzt.

Agglutination: 1:300 schwach positiv.

Komplementbindung: positiv.

Fall 21. Foge, 12 Jahre alt. Wurde wegen Verdachts, Typhusbazillenträger zu sein, aufgenommen. Während seines Aufenthaltes im Krankenhaus konnten im Stuhl Typhusbazillen nicht nachgewiesen werden.

Agglutination: 1:100 positiv.

Komplementbindung: positiv.

Wir verfügen somit über ein Material von 20 Typhuspatienten und einen Fall (Nr. 21), der unter dem Verdachte, Typhusbazillenträger zu sein, in das Krankenhaus aufgenommen worden war. Obwohl sich dieser Verdacht nicht bestätigte, so macht doch der positive Ausfall der Agglutinationsprobe es höchst wahrscheinlich, daß auch in diesem Falle eine Infektion mit den spezifischen Erregern des Typhus abdominalis vorausgegangen ist.

Bei drei von diesen 21 Fällen (Nr. 1, 2 und 3) war die Diagnose: Typhus abdominalis durch Züchtung der spezifischen Erreger sowohl aus dem Blut in Galleröhrchen, als auch aus dem Stuhl auf Drigalski- bzw. Malachitgrünplatten und durch den positiven Ausfall der Agglutinationsprobe sichergestellt. In neun Fällen (Nr. 4, 6, 9, 12, 13, 14, 17, 18 und 19), die insgesamt positiven Widal ergaben, wurde die Züchtung der Typhusbazillen nur aus dem Blut bewerkstelligt, während bei drei anderen Fällen (Nr. 5, 16 und 20) mit positivem Widal der Nachweis des Typhusstäbchens nur im Stuhl gelang. Bei negativem Ausfall der Agglutinationsprobe wurden Typhusbazillen nur im Blute gefunden in einem Fall (Nr. 10). In den fünf übrigen Fällen (Nr. 7, 8, 11, 15 und 21) konnte allein durch den positiven Verlauf der Agglutination die klinische Diagnose bestätigt werden.

Die Komplementbindung wurde bei diesen Patienten zu verschiedenen Zeiten der Krankheit bzw. der Rekonvaleszenz und zwar frühestens am vierten Krankheitstage, spätestens am 88. Tage nach Beginn der Erkrankung ausgeführt. Während bei 13 Patienten (Nr. 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 und 21) die Reaktion nur einmal bewerkstelligt wurde und zwar elfmal mit positivem Resultat, wurde in den übrigen acht Fällen (Nr. 1, 4, 5, 6, 7, 8, 12 und 13) mehrmals (2 bis 5mal) zu verschiedenen Zeiten untersucht, wobei in allen diesen letzteren Fällen die Reaktion mindestens einmal positiv ausfiel. Es gelang somit bei 19 von den 21 darauf hin untersuchten Personen mit Hilfe der Komplementbindung im Serum eine spezifische Reaktion zu erzielen.



Von den beiden Fällen, die als negativ geführt werden müssen, kam der eine (Nr. 10) nur einmal und zwar wenige Stunden vor Eintritt des Todes zur Untersuchung. Da in diesem Falle auch mit Hilfe der Agglutinationsprobe Antikörper gegen Typhusbazillen im Serum nicht nachzuweisen waren, so dürften solche bei diesem Patienten in der Zeit kurz vor dem Exitus überhaupt nicht in freier Form in den Körperflüssigkeiten vorhanden gewesen sein und kann somit der negative Ausfall der Komplementbindung nicht überraschen. Der zweite, hierher gehörige Fall (Nr. 14), der ebenfalls mit Hilfe der Komplementfixation nur einmal und zwar am ersten fieberfreien Tage nach einem Rezidiv untersucht wurde, ließ bei einer Serumverdünnung 1:50 schwache Agglutination erkennen, während die Komplementbindung absolut negativ ausfiel. Ob hierbei eine schwache Reaktion durch Massenwirkung des künstlichen und des natürlichen Hämolysins verdeckt wurde, können wir für diesen Fall nicht entscheiden, da wir es unterlassen haben, dieses Serum auf seine eigenen, lösenden Fähigkeiten für Hammelblutkörperchen zu untersuchen. Sehen wir von der hier angedeuteten Erklärungsmöglichkeit ab und nehmen wir an, das negative Resultat bestehe in diesem Falle ebenso zu Recht, wie in dem vorerwähnten, so kann dadurch der diagnostische Wert der Bindungsmethode keineswegs erschüttert werden. Der negative Ausfall der Komplementbindung spricht demnach nur, ebenso wie der des Widalschen Phänomens gegen eine stattgehabte Typhusinfektion. Wir möchten hier an die zuerst von Lichtheim (13) und Breuer (14) festgestellte und in der Folge von den verschiedensten Seiten bestätigte Tatsache erinnern, daß die Agglutinationsreaktion bei zweifellosen Typhen während des ganzen Verlaufes der Erkrankung fehlen, andererseits erst relativ spät (18. bis 40. Tag) in Erscheinung treten kann. Setzen wir gleiche Möglichkeiten für die Komplementfixation voraus, so ist es für Fall 14 nicht ausgeschlossen, daß spätere Untersuchungen, welche hier leider nicht möglich waren, noch positive Resultate geliefert hätten.

Ein Beispiel, daß auch bei der Komplementbindung ein derartiges spätes Auftreten der Reaktion in der Tat vorkommen kann, bietet uns von den mehrmals untersuchten Patienten Fall 13. Derselbe wurde zweimal während der ersten fieberhaften Periode am 37. und 42. Krankheitstag, ein drittes und viertes Mal während einer zweiten Fieberperiode am 48. und 55. Krankheitstag mit stets absolut negativem Resultat einer Prüfung unterzogen, um erst am 70. Krankheitstag, dem zweiten fieberfreien Tag, stark positive Reaktion zu zeigen. Bezüglich ihrer agglutinierenden Eigenschaften verhielten sich die verschiedenen Serumproben sehr schwankend. Das am 37. Krankheitstag entnommene Serum agglutinierte Typhusbazillen überhaupt nicht, dasjenige vom 42. Krankheitstag

ließ bei der gewöhnlichen Beobachtung nach zweistündigem Aufenthalt bei 37° nur in der Verdünnung 1:50 schwache Agglutination erkennen, nach 24stündiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur agglutinierte jedoch auch die Verdünnung 1:100. Am 48. Krankheitstag fand sich Agglutination in dem Röhrchen mit der Verdünnung 1:100, während bei der Verdünnung 1:50 sich eine Hemmung der Reaktion geltend machte. Die Serumprobe des 55. Krankheitstages gab bis zu einer Verdünnung 1:100 noch schwache Agglutination. Aber erst bei dem Serum des 70. Krankheitstages fand sich die Agglutination deutlich und stark ausgeprägt und zwar bis zu einer Verdünnung 1:200. Auch in diesem Falle ist somit Agglutination, wenn auch nur schwache, zu einer Zeit zu verzeichnen, wo die Komplementbindung noch durchaus negativ ist. Die Prüfung des am 55. Krankheitstag gewonnenen Serums auf eigene hämolytische Fähigkeiten gegenüber Hammelblutkörperchen ergab nun, daß die Menge von 0·2 ccm dieses Serums die in unseren Versuchen zur Verwendung gelangte Menge von Blutkörperchen (1 ccm einer fünfprozentigen Aufschwemmung) ohne Zusatz eines künstlichen hämolytischen Serums noch fast komplett löste, während 0·1 ccm nur eine „Kuppe" ungelöst ließ. Geringe Verankerungen von Komplement, wie sie nach dem Ausfall der Agglutination für die ersten vier Serumproben vorauszusetzen wären, könnten somit in diesem Falle sehr wohl durch den Überschuß an hämolytischer Kraft wieder zerrissen und dadurch die negativen Reaktionen nur vorgetäuscht worden sein. Wie dem auch sein möge, deutliche und einwandsfreie Reaktionen waren bei diesem Patienten sowohl mit der Agglutination, als auch mit Hilfe der Komplementbindung auf alle Fälle erst in relativ später Zeit zu erzielen.

Von den übrigen sieben mehrmals mit Hilfe der Komplementfixation untersuchten Patienten interessieren hauptsächlich Fall 1 und 5. Dieselben bieten uns im Gegensatz zu den eben besprochenen Fällen Beispiele, daß die Komplementbindung positive Resultate geben kann zu einer Zeit, wo die Agglutination noch negativ ausfällt. Hirschfeld hat bereits drei analoge Fälle beschrieben. Von drei Patienten mit negativem Widal ergab der eine am 9., der zweite am 10. und der dritte am 16. Krankheitstage positiven Ausfall der Komplementbindung. In allen diesen Fällen wurde im weiteren Verlauf der Erkrankung auch die Agglutination positiv. Bei unseren Patienten ergab in Fall 1 die erstmalige Untersuchung am vierten Krankheitstage schwach positive Komplementfixation, während die Agglutinationsprobe absolut negativ ausfiel; am 10. Krankheitstage konnten wir positive Komplementbindung und nunmehr auch schwach positive Agglutination bis zu einer Serumverdünnung von 1:70 feststellen. Am 16. Krankheitstage war ein ähnliches Resultat zu verzeichnen, wobei die



Komplementverankerung etwas stärker, die Agglutination aber deutlich stärker noch in einer Verdünnung 1 : 100 in Erscheinung trat. Fall 5 lieferte am 10. Krankheitstage positive Komplementbindung bei völlig negativer Agglutination. Am 12. Krankheitstage wurde die Gruber-Widalsche Reaktion bis zu einer Serumverdünnung 1:20 positiv, während das Resultat der Komplementfixation als schwach positiv verzeichnet werden mußte. Wir können somit den drei Fällen Hirschfelds zwei neue an die Seite stellen und erachten dadurch seine These, daß die Komplementbindung unter Umständen die Diagnose sichern kann, wenn die Widalsche Reaktion noch versagt, weiterhin erhärtet. Die übrigen von uns relativ frühzeitig untersuchten Fälle, so Fall 2 und 3 am 7., Fall 4 am 8., Fall 6 am 12. und Fall 7 am 15. Krankheitstag ergaben zu dieser Zeit immer auch schon positiven Widal, so daß sie zur Entscheidung der praktisch wichtigen, jedoch einstweilen unserer Ansicht nach noch offenen Frage, ob die Komplementbindung stets in früherer Zeit der Erkrankung in Erscheinung tritt als die Widalsche Reaktion, nicht zu verwerten sind.

Der Rest der mehrmals untersuchten Patienten ergab stets sowohl positive Komplementbindung, als auch positive Agglutination, so Fall 4 zweimal am 8. und 13., Fall 6 viermal am 12., 14., 16. und 17., Fall 7 zweimal am 15. und 20., Fall 8 zweimal am 19. und 28., Fall 12 dreimal am 43., 44. und 46. Krankheitstag.

Es kamen somit von 21 mit Typhus infizierten oder infiziert gewesenen Personen insgesamt 36 Serumproben mit der Komplementbindungsmethode zur Untersuchung. Positives Resultat wurde 30mal erzielt, während sechs Serumproben keine Hemmung der Hämolyse zeigten. Von den insgesamt 36 Serumproben wurden 24 (19 = 79 Proz. mit positiver, 5 = 21 Proz. mit negativer Reaktion) zwölf Personen[1] während der fieberhaften Periode der Erkrankung entnommen. Nur eine davon (positiv) stammte aus der Zeit eines Rezidivs. Die übrigen 12 Serumproben (11 = 92 Proz. mit positiver, 1 = 8 Proz. mit negativer Reaktion) sind von zehn Personen[1] während der fieberfreien Rekonvaleszenz gewonnen worden.

Unterziehen wir die einzelnen Reaktionen bezüglich ihrer Stärke einem Vergleich, so finden wir bei den 19 positiven, während der fieberhaften Periode entnommenen Serumproben 6mal die Reaktion mit „schwach positiv", 13mal mit „positiv" verzeichnet, bei den 11 in der Rekonvaleszenz gewonnenen positiven Serumproben dagegen 2mal mit „schwach positiv", 6mal mit „positiv" und 3mal mit „stark positiv".

[1] Ein Patient wurde während der fieberhaften Periode und in der Rekonvalescenz untersucht und ist daher in dieser Zusammenstellung doppelt aufgeführt.



Für die Entscheidung der Frage, ob die das Phänomen der Komplementbindung auslösenden Antikörper identisch mit den Agglutininen bzw. Präcipitinen oder mit den bakteriolytischen Ambozeptoren sind, oder aber ob sie neue, bisher nicht gekannte Körper darstellen, sind unsere Versuche nicht geeignet. Ganz im allgemeinen betrachtet, ist in der Mehrzahl der Fälle allerdings ein gewisser Parallelismus zwischen der Stärke der Komplementbindung und der Höhe des Agglutinationstiters nicht zu verkennen. Namentlich entsprechen in den mehrmals untersuchten Fällen (mit Ausnahme von Fall 4, 5 und 7) einem Steigen oder Fallen der Komplementbindungskurve analoge Schwankungen in der Agglutinationskurve. Es scheint uns jedoch nicht zulässig, aus dieser Erscheinung auf die Identität der diese beiden Vorgänge auslösenden Substanzen einen Schluß ziehen zu wollen.

Vier Serumproben, je eine von den Fällen 4 und 7, zwei von Fall 12 stammend, wurden auch gegen Extrakt aus Paratyphus B-Bazillen mit Hilfe der Komplementbindung geprüft. Sie zeigten alle auch mit diesem Extrakt bis zu einer gewissen Verdünnung teils komplette, teils inkomplette Hemmung der Hämolyse. Niemals jedoch ergaben stärkere Verdünnungen der Sera, die mit dem homologen Extrakt noch ausgesprochene Komplementbindung erkennen ließen, mit dem Paratyphus B-Bazillenextrakt positive Resultate.

Die zehn von Gesunden bzw. anderweitig erkrankten Personen (meist Syphilitikern) stammenden Sera ergaben stets, selbst wenn sie in Mengen von 0·4 ccm gegenüber Typhusbazillenextrakt geprüft wurden, komplette Hämolyse. Zwei dieser Patienten erschienen zur Zeit als ihre Sera mit Hilfe der Komplementbindung untersucht wurden, klinisch als typhusverdächtig. Die Reaktion verlief bei beiden vollkommen negativ. Im weiteren Verlaufe der Erkrankung wurde die klinische Diagnose bei dem einen auf Sepsis, bei dem anderen auf nicht spezifischen, fieberhaften Darmkatarrh richtig gestellt.

Auf Grund der vorstehend mitgeteilten Befunde kommen wir zu folgenden Schlußfolgerungen:

1. Die Komplementbindungsmethode ergibt auch in menschlichen Seris bei Typhus eine für die Diagnose verwertbare Reaktion.

2. Diese Reaktion ist ebenso wie die Agglutination, wenn auch nicht absolut, so doch relativ spezifisch (Gruppenreaktion).

3. Sie kann unter Umständen bei frischen Fällen früher auslösbar sein als die Agglutination.

4. Der positive Ausfall der Reaktion berechtigt zur Diagnose Typhus, während der negative nicht gegen eine Infektion mit Typhus spricht.



Was nun die praktische Verwendbarkeit der Komplementbindungsmethode zum Nachweis einer Typhuserkrankung beim Menschen anlangt, so geben wir uns in dieser Beziehung keinerlei weitgehenden Illusionen hin. Wir besitzen in der Agglutination und namentlich in der Züchtung des spezifischen Erregers aus dem Blut derart einfache Methoden, daß sie wohl kaum durch die komplizierte Technik der Komplementbindung zu verdrängen sein werden. Selbst dann nicht, wenn sich durch umfangreichere Untersuchungen von möglichst frischem Material beweisen lassen würde, daß mit Hilfe der Komplementbindung beim menschlichen Typhus stets früher positive Ausschläge zu erzielen sind als mit der Agglutination. Es dürfte sich hierbei doch meist nur um einen Unterschied von 24 Stunden handeln.

Wir wollen also mit der vorliegenden Arbeit keineswegs die Komplementbindungsmethode für die praktische Typhusdiagnose empfehlen. Zweck dieser Arbeit ist vielmehr lediglich der rein wissenschaftliche, die Möglichkeit des Nachweises von spezifischen Antikörpern mit Hilfe der in der Komplementbindung gegebenen neuen Versuchstechnik auch für den menschlichen Typhus zu beweisen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Bordet et Gengou, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1901. T. XV. p. 289. — Gengou, *Ebenda.* 1902. T. XVI.
2. Wassermann und Bruck, *Med. Klinik.* 1905. Nr. 55.
3. Moreschi, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1906. Nr. 38. S. 1243.
4. Leuchs, *Ebenda.* 1907. Nr. 3 u. 4.
5. Hirschfeld, *Zeitschrift für klin. Medizin.* 1907. Bd. LXI. S. 281.
6. Posner, *Münchener med. Wochenschrift.* 1907. Nr. 26. S. 1309.
7. Moreschi, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 38. S. 1204.
8. Wassermann und Leuchs, *Ebenda.* 1907. Nr. 49.
9. Neufeld und Hüne, *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XXV. S. 192.
10. Haendel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1907. Nr. 49.
11. Braun, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 48. S. 1535.
12. Ballner und Reibmayr, *Archiv für Hygiene.* 1908. Bd. LXIV. S. 113.
13. Lichtheim, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1896. Nr. 32.
14. Breuer, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1896. Nr. 47 u. 48.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Göttingen.]
(Direktor: Dr. E. von Esmarch.)

Untersuchungen über die Filtration von Hühnerpestvirus und von feinsten Bakterien und über die Eigenschaften poröser Filter.

(Mit Unterstützung des Elizabeth Thompson Science Fund.)

I. Mitteilung.

Von

Werner Rosenthal
in Göttingen.

Die nachfolgenden Versuche habe ich im Verlauf einer Arbeit über das submikroskopische Virus der Hühnerpest angestellt, die ich im Mai 1903 begann und, nach wiederholten Unterbrechungen aus äußeren Gründen, noch nicht abgeschlossen habe. (Fühere Mitteilungen 15, 16.)

Vom Anfang der Arbeit an habe ich mich mit Filtration der infektiösen Körpersäfte befaßt, da hierdurch einerseits der sicherste Beweis zu liefern war, daß ich das als Hühnerpest bezeichnete Virus in Händen hatte und andererseits das einzige Mittel gegeben war, Mischinfektionen bei der Übertragung sicher auszuschließen. Diese Versuche, die ich hauptsächlich mit Berkefeld-Nordenfeldt-Kerzen und in einzelnen Fällen mit Chamberland-Kerzen und den dem Reichelschen Filtrierapparat beigegebenen Filtern anstellte, erstreckten sich bis in den Sommer 1905. Über sie will ich nur ganz kurz berichten, da das Ergebnis im wesentlichen übereinstimmt mit den Erfahrungen, die vor mir Centanni, Maggiora und Valenti, Lode und Gruber gemacht haben und die während des genannten Zeitraumes auch von anderen deutschen Forschern bestätigt wurden (9, 13, 7). Ich fand nämlich, daß das Virus die Berkefeld-Filterkerzen regelmäßig passierte, auch wenn diese sich gegenüber den üblichen Testbakterien (ich verwendete in der Regel Schweine-



rotlaufstäbchen oder auch B. pyocyaneum) durchaus dicht erwiesen. Daß es sich dabei um den Durchtritt des lebenden Virus, nicht eines Toxins handelte, ergab die Fortzüchtung des Virus von den mit einwandfreiem Filtrat infizierten Tieren. Ich verfüge jetzt neben anderen über eine Reihe von 23 fortlaufenden Abimpfungen, von denen das erste Mal und später noch viermal das Virus durch einwandfreies Filtrat (Spir. parvum v. Esmarch war gleichzeitig zurückgehalten worden) übertragen wurde.

Pukall- und andere im Handel befindliche Filter aus Porzellanmasse erwiesen sich mir auch bei kurzdauernder Filtration für die obengenannten Bakterien öfters durchlässig. Chamberlandfilterkerzen in den beiden Marken F und B verhielten sich wie die Berkefeldfilter, d. h. sie hielten die Bakterien zurück und ließen das Virus passieren. Ich hebe das hervor, weil sich in zwei Veröffentlichungen von Maggiora und Valenti (11, 12) die Angabe findet, daß Chamberlandkerzen K das Virus zurückgehalten hätten; die Chamberlandfilter-Gesellschaft zu Paris teilte mir aber mit, daß sie nur die beiden Qualitäten F und B führe und eine Marke K nie verkauft habe. Undurchlässig für das Virus dagegen zeigten sich die dem Reichel schen Filtrierapparat beigegebenen Filterkörper, und zwar sowohl ein aus Berkefeldmasse geschnittener, wie ein aus Porzellanmasse gebrannter; damit stimmt überein die Angabe von Künnemann (9), daß sich zwei „Reichelfilter“ für das Hühnerpestvirus undurchlässig erwiesen haben.

Auf Grund dieser Erfahrungen drängte sich folgende Erwägung auf: Wenn es sich, wie die allgemeine Annahme ist (nur Beijerinck (2) hat eine andere Anschauung ausgesprochen) bei den submikroskopischen Virusarten um Lebewesen handelt, die entweder noch kleiner sind als die bekannten Bakterien oder vielleicht aus anderem Grunde — größere Plastizität — enge Poren besser passieren können als die Bakterien, so müssen sich erstlich Filtersubstanzen finden lassen, die Bakterien zuverlässig zurückhalten und das Virus leicht passieren lassen und zweitens solche, die auch das Virus vollkommen zurückhalten, aber Flüssigkeiten und vielleicht kolloidale Partikelchen durchtreten lassen. Beide Aufgaben schienen mir noch nicht gelöst, da einerseits die Bakteriendichtheit der bisher benützten Filter nicht mit dem von v. Esmarch entdeckten allerfeinsten Spir. parvum, das Berkefeldkerzen in der Regel passiert, kontrolliert war und andererseits die vereinzelten Beobachtungen, daß das Virus durch gewisse Filter nicht durchtrete, zu gering an Zahl und nicht derart waren, daß man ersehen konnte, welches die entscheidende Eigenschaft der betreffenden Filter sei. Wenn es gelingen sollte, solche zwei Filterarten zu finden, so mußte es weiter möglich sein, durch Vergleich Grenzwerte für die Größe der betreffenden submikroskopischen Erreger aufzustellen. Letzteres müßte um so besser gelingen können, wenn



lediglich die Dimension der zu filtrierenden Teilchen und die Porengröße der Filter wesentlich ist; dagegen erwachsen einer solchen Vergleichung Schwierigkeiten, wenn auch die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Teilchen, der Filtersubstanzen und des Lösungsmittels für die Filtration sich wesentlich erweisen sollten. Auf die Möglichkeit, daß nicht nur die Teilchen und die Porengröße, sondern auch andere Kräfte, insbesondere die sogenannten Molekularkräfte, eine wesentliche Rolle spielten, schienen die Untersuchungen von v. Esmarch (5) und von Hofstädter (8) hinzuweisen, nach denen anscheinend Bakterien bei der gewöhnlichen Filtration Spalträume nicht passieren können, die ihren Durchmesser wesentlich übertreffen.

Ich stellte mir deshalb im Frühjahr 1905 die Aufgabe, zunächst solche Filter aufzufinden, die einerseits das Virus von Spir. parvum und andererseits von noch feineren, leblosen Partikelchen abzutrennen gestatteten, und zugleich die dafür wesentlichen Eigenschaften der betreffenden Filter festzustellen. Was sich bisher in dieser Hinsicht ergeben hat, darüber berichte ich im folgenden.

Zunächst sah ich ein, daß mit den käuflichen, in so mannigfaltigen Beziehungen, nämlich nach dem Material, der Gestalt, Ausdehnung der filtrierenden Fläche und Dicke der filtrierenden Schicht, verschiedenen Filtern sich brauchbare Ergebnisse kaum gewinnen ließen. Dazu kamen noch andere technische Schwierigkeiten, hauptsächlich für die sparsame Verwendung und vollständige Wiedergewinnung der zu filtrierenden Flüssigkeiten. Das alles veranlaßte mich, mir einen Filtrierapparat bauen zu lassen, mit dem sich einfache zylindrische Scheiben verschiedener Filtersubstanzen und von wechselnder Dicke verwenden ließen. Diesen Apparat und die Art des Arbeitens mit demselben habe ich bereits beschrieben.[1]

Um über die Durchlässigkeit eines Filters möglichst in einem Versuch genügende Ergebnisse zu erhalten, da bei jeder Wiederholung der Filtration sich die Eigenschaften des Filters ändern können, schien es zweckmäßig, den das Hühnerpestvirus enthaltenden Flüssigkeiten mehrere Bakterienarten, die sich bei der Filtration verschieden verhalten, zuzusetzen. Am brauchbarsten erschien eine Mischung folgender vier Arten: B. prodigiosum, B. pyocyaneum, B. erysipelatos suum und Spir. parvum. Das nähere über die Kulturmethoden, mit denen ich die Anwesenheit auch vereinzelter Individuen dieser vier Arten im Filtrat nachzuweisen mich bemühte[2], habe ich schon bekannt gegeben. Besondere Sorgfalt beansprucht der Nachweis des wichtigsten, weil feinsten dieser Testbakterien, nämlich des Spir. parvum.

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XLV. Orig. I. S. 563. [2] *Ebenda.*



I. Filtrationsversuche mit Variierung einzelner Bedingungen.

Kurz bevor ich die Arbeit mit dem neuen Apparate beginnen konnte, erhielt ich im Juni 1905 von der Berkefeldfiltergesellschaft noch einen Satz eigens für mich angefertigter Filterkerzen. Da ich nämlich in den früheren Versuchen ein dickwandiges Filter aus Berkefeldmasse undurchlässig für Bakterien gefunden hatte, so hatte ich gehofft mit Berkefeldfiltern regelmäßig dies Ziel erreichen zu können, wenn ich dieselben von der gleichen, dichten Qualität und genügender Dicke der filtrierenden Schicht erhalten könnte. Die Qualität — die Dichtigkeit — der Berkefeldfilter hängt sehr wesentlich von der Art des Brennens ab und muß, wie mir die Berkefeldfiltergesellschaft dankenswerterweise mitteilte, an dem Material jedesmal erst erprobt werden. Dieses wird in Zylindern geformt, gebrannt (wobei die den Feuerzügen näher liegenden Zylinder anders ausfallen als die entfernter liegenden) und die einzelnen Filterkerzen werden aus den Zylindern ausgeschnitten und ausgebohrt — ihre Qualität dann erst bestimmt.

Die Berkefeldfiltergesellschaft lieferte mir nun eigens angefertigte Filterkerzen aus vier verschiedenen Materialien, vom leichtest durchlässigen bis zum dichtesten, und von jedem in zwei verschiedenen Dicken der filtrierenden Schicht, nämlich 5^{mm} und 10^{mm}, bei gleichem äußeren Durchmesser und gleicher Höhe der Kerzen, also gleich großer filtrierender Fläche. Die Versuche mit der dichtesten und mit der durchlässigsten Qualität ergaben sehr geringe Unterschiede: Spirillum parvum und das Hühnerpestvirus wurden auch bei mäßigem Druckunterschied ($^1/_2$ Atm.) und kurz dauernder Filtration von allen erprobten Filtern durchgelassen, andere Bakterien (Schweinerotlauf, Bact. pyocyaneum und Bact. fluor. non liquefaciens) von allen zurückgehalten.

Mit dem neuen Filtrierapparat habe ich an sechs verschiedenen Materialien Versuche gemacht: mit Berkefeldmasse und fünf verschiedenen porösen Porzellanmassen, die teils die Königl. Porzellanmanufaktur zu Berlin, teils die Chamberlandfiltergesellschaft zu Paris lieferte. Dabei rechne ich einige Versuche mit Scheiben aus gewöhnlicher Asbestpappe nicht ein; sie mußten deshalb abgebrochen werden, weil bei der Sterilisation im strömenden Dampf diese Pappe so erweicht, daß nachher bei dem Anziehen des Schraubendeckels der Filterbüchsen die Scheiben öfters zerquetscht werden. Wenige Proben mit dem von L. Heim (6) angegebenen Asbestfilter, die vergleichsweise angestellt wurden, hatten keinen ermutigenden Erfolg, da es überhaupt nicht gelang, eine der Testbakterienarten volkommen zurückzuhalten; es war mir nicht gelungen, diese Filter in der richtigen Weise zu stopfen.



Zuerst erprobte ich hauptsächlich die Berkefeldmasse, und zwar Platten aus Zylindern mit der Fabrikationsnummer 51, da nach Angabe der Fabrik das Filter des Reichelapparats, das sich als undurchlässig für das Hühnerpestvirus erwiesen hatte, vermutlich aus dieser Masse gefertigt war. Einzelne Platten aus anderen Proben, die mir nur bis zu 5 mm Dicke zur Verfügung standen, verhielten sich nicht wesentlich anders. Es zeigte sich, daß ungefähr 5 mm die Schichtdicke war, bei der die gewöhnlichen Testbakterien zurückgehalten wurden; einmal aber erwies sich noch eine 20 mm dicke Scheibe für Bact. pyocyaneum durchlässig. Bis 10 mm war diese Berkefeldmasse für Spir. parvum regelmäßig durchlässig, zuweilen auch noch in 15 und 20 mm dicken Scheiben; und es zeigte sich nun überraschenderweise, daß Filtrate, aus denen sich Spir. parvum noch entwickelte, ihre Virulenz völlig oder fast völlig eingebüßt hatten. In ihnen war jedenfalls das Hühnerpestvirus nur noch in geringer Menge enthalten; da aber bei diesen Versuchen genaue Kontrollen fehlen, wie viel Virus vor der Filtration vorhanden war, so läßt sich auch keine Rechnung aufstellen, ob das Virus in höherem Maße zurückgehalten wurde als Spir. parvum. Das Endergebnis aus dieser Versuchsreihe konnte nur lauten: entweder daß das Hühnerpestvirus nicht wesentlich kleiner und filtrierbarer sei als das Spir. parvum, oder daß gerade die Berkefeldfiltermasse zu dem Vergleich zwischen beiden nicht geeignet sei.

Die weiteren Untersuchungen wurden dann mit porösen Porzellanplatten aus der Berliner Manufaktur angestellt. Neben den aus der üblichen porösen Porzellanmasse (vermutlich der zu den Pukallfiltern verwendeten) hergestellten Platten, die dreimal, im Frühjahr und im Herbst 1905 und im Sommer 1906 geliefert wurden, wurden auf meinen Wunsch noch eigens Platten aus zwei anderen Qualitäten gefertigt, bezeichnet als 1 und 2. Nr. 2, eine dichtere Masse, ließ die zu verwendenden Flüssigkeiten, die ja immer eiweißhaltig und zähflüssig sind, auch durch nur 2 mm dicke Platten überhaupt nicht oder in so geringer Menge passieren, daß damit Impfversuche mit Aussicht auf Erfolg nicht angestellt werden konnten; die Platten Nr. 1 dagegen erwiesen sich auch für die gröberen Bakterien zuweilen noch bei 5 mm Dicke und regelmäßig für Spir. parvum durchlässig. Es zeigte sich also nur die gewöhnliche Qualität für die Versuche brauchbar. Da nicht ganz bestimmt zu sagen ist, ob die Filter bei dem Anfertigen jedesmal ganz gleichartig ausfallen, so habe ich die Filterplatten aus den drei verschiedenen Lieferungen als besondere Qualitäten auseinandergehalten.

Aus der ersten Lieferung standen mir Platten von 2, 3 und 4 mm Dicke zur Verfügung; es zeigte sich, daß die neuen Platten von 2 mm nur ausnahmsweise für die gröberen Bakterien, aber meist für Spir. parvum

durchlässig waren; für das Hühnerpestvirus erwiesen sie sich alle, auch die 4 mm dicken, als durchlässig. Die zweite Lieferung umfaßte Platten von 2, 3 und 5 mm Dicke; die dünneren verhielten sich wie früher, die 5 mm dicken hielten einmal, aber nicht regelmäßig das Virus zurück. Für die dritte Lieferung wurden 4, 8 und 12 mm als Dicke gewählt. Es zeigte sich, daß eine der 4 mm dicken Platten noch Schweinerotlaufstäbchen passieren ließ, regelmäßig aber passierte Spir. parvum. Die 8 mm dicken Platten ließen das Virus, wenn auch zuweilen nur in geringer Menge passieren und hielten Spir. parvum zurück: einmal ergab sich auch hier der paradoxe Fall, daß das Virus nicht, wohl aber (ausnahmsweise!) Spir. parvum nachzuweisen war; die 12 mm dicken Platten ergaben zunächst ein Filtrat, in dem sich Virus nicht nachweisen ließ.

Ich muß zur Erläuterung dieser Ergebnisse noch auf einige technische Punkte der Virusfiltrationen eingehen. Ich hatte zunächst nach dem Beispiel von Lode und Gruber Zerreibungen der Leber verendeter Hühner, mit steriler Kochsalzlösung verdünnt, zu den Filtrationsversuchen verwendet. Diese trüben Flüssigkeiten verschlämmen die Filter und die Filtrationsgeschwindigkeit nimmt sehr rasch ab, so daß es zuweilen — bei dichten oder sehr dicken Filtern — gar nicht möglich ist, die zu dem Impfversuch und den Sterilitätsproben erforderliche Filtratmenge zu erhalten. Man kann nun diese Aufschwemmungen von Lebersubstanz weiter stark verdünnen und dann auch größere Filtratmengen verwenden; es ist aber selbstverständlich, daß diese verdünnten Filtrate für die Tierinfektion nicht gleichwertig sind den konzentrierteren, sondern in entsprechend größerer Menge verimpft werden müssen. Ich habe deshalb von vorneherein, um verschiedene Versuche vergleichen zu können, die verimpften Dosen immer umgerechnet auf die ursprüngliche Menge Organsubstanz; am häufigsten und gewissermaßen als normale Filtratdose habe ich die 0·1 grm Leber (später 0·1 grm Blut) entsprechende gewählt. Ohne Filtration wäre diese Gabe, wie schon aus den Angaben von Maggiora und Valenti über die Infektiosität des Blutes bei Hühnerpest hervorgeht, eine außerordentlich große[1]; wenn also zwar sie, aber keine wesentlich kleinere Menge des Filtrates für Hühner infektiös war, dann bezeichne ich das als einen geringen Virusgehalt des Filtrates.

Da ich nun bei mehrfach stärkeren Verdünnungen der Leberzerreibung vor der Filtration auch um ebensoviel größere Filtratportionen zur Impfung verwenden mußte, so war der praktische Erfolg der Verdünnungen sehr

[1] Vgl. die Kontrollimpfungen unter Vers. 2 bis 5, die Angaben von Russ (18) und unten S. 199.



gering, da bis zur Gewinnung dieser größeren Mengen die Filter ebenfalls verschlämmten.

Ich bemühte mich schon seit den ersten Versuchen, die Emulsionen vor dem Aufbringen auf die porösen Filter vom groben Schlamm möglichst zu befreien, durch wiederholtes Filtrieren durch Papier, durch Sedimentieren und Dekantieren und später auch zuweilen durch Zentrifugieren. Alle diese Verfahren haben aber Nachteile, teils daß sie sehr zeitraubend sind, teils daß zugleich mit einer wirksamen Klärung der Lösung vermutlich auch ein, des näheren unbekannter, Anteil des Virus entfernt wird (vgl. dazu die Angaben von Russ [18]).

Ich habe mich deshalb bemüht, besser filtrierbare virushaltige Flüssigkeiten zu gewinnen. In einer Reihe von Fällen habe ich größere Hühner, die ausgesprochene Krankheitssymptome zeigten und einige Stunden etwa noch leben konnten, durch Verbluten getötet und das Blut aufgefangen in einer Lösung, die die Gerinnung verhinderte. Dazu verwendete ich ein Gemisch aus 9 Teilen 0·85 prozentiger Kochsalzlösung und 1 Teil zu dieser gleichmolekularer Ammoniumoxalatlösung. Eine reine Ammonoxalatlösung dieser Konzentration macht die Erythrozyten des Hühnerblutes sehr rasch zu Schatten, die angewandte Lösung aber wirkt, wie die mikroskopische Untersuchung lehrte, kaum anders auf die verschiedenen Blutkörperchen als reine Kochsalzlösung (16) und hatte, wie die Erfahrung lehrte, auch keinen wesentlichen Einfluß auf das Hühnerpestvirus; sie verhinderte, in genügender Menge zugesetzt, die Gerinnung vollständig; durch längeres Sedimentieren im Eisschrank oder kürzeres mäßig starkes Zentrifugieren wurde das Plasma von den Blutkörperchen geschieden, abgehebert und in entsprechender Weise weiter verdünnt. Die Menge des aufgefangenen Blutes, aus der die Verdünnung zu berechnen war, wurde durch Wägung bestimmt. Einigemale wurde Hirudin statt des Ammonoxalats probiert, es erwies sich aber als nicht wirksam genug, um die Gerinnung dauernd zu hindern; vermutlich war das verwendete Präparat zu alt.

Dieses Verfahren, Blutplasma zu gewinnen, hat den großen Nachteil, daß es nicht immer anzuwenden ist, da sich der Zeitpunkt, in dem die Tiere erkranken, nie vorher berechnen läßt und der schwere Krankheitszustand häufig in wenig Stunden abläuft zu einer Zeit, in der die Tiere nicht beobachtet oder doch nicht in der nötigen Weise entblutet werden können. Wenn die Tiere in einem früheren, leichteren Krankheitsstadium oder nach einer bestimmten Zahl von Stunden nach der Infektion getötet werden sollten, so wäre es ungewiß, ob das Blut schon die großen Virusmengen enthielte, die bei den an der akuten Erkrankung eingegangenen Tieren regelmäßig vorhanden sind. Darüber fehlen noch alle Erfahrungen.



Schließlich lernte ich, aus den Leichen großer Tiere das in der Regel noch flüssige Blut durch Ansaugen in Pipetten mit viel Geduld in genügender Menge aufzusammeln, um daraus Serum als Virusflüssigkeit zu gewinnen; da das letztere doch stark verdünnt wird, ist es zweckmäßig, das Blut gleich in tarierten Gefäßen, die eine bestimmte Menge physiologischer Kochsalzlösung oder Ringerlösung enthalten, aufzusammeln, gut zu mischen und die Blutmenge zu wägen. Man kann dann meist nach 20 stündigem Stehen in kühlem Raume genügende Mengen klaren verdünnten Serums vom festen Koagulum abpipettieren.

Bei der ersten Reihe der Versuche hatte ich das Bestreben, möglichst konzentrierte Flüssigkeiten zur Filtration zu verwenden; teils der Umstand, daß zur Beschickung der Filterkerzen größere Flüssigkeitsmengen nötig waren, teils daß einzelne Filter etwa 5 fach verdünnte Leberemulsion überhaupt nicht passieren ließen, hatte mich aber genötigt, wechselnde Verdünnungen, bis zu 20 facher und 30 facher, zu wählen. Dabei fielen einige Versuche so aus, daß die verdünnteren Filtrate, in entsprechender Dosis verimpft, wirksamer zu sein schienen als die konzentrierteren: entweder blieben die mit letzteren geimpften Tiere ganz gesund oder zeigten einen langsameren Verlauf der Erkrankung. Da eine solche Beziehung zwischen Konzentration der Flüssigkeit und Durchtritt des Virus auf die Hauptabsicht, ein Filter zu finden, das das Hühnerpestvirus überhaupt nicht mehr durchließe, sehr störend einwirken mußte, so habe ich eine Reihe von Versuchen so eingerichtet, daß dieselbe virushaltige Flüssigkeit in verschiedener Verdünnung durch eine Reihe möglichst gleichartiger Filter gepreßt und die Filtrate in gleichwertigen Mengen verimpft wurden. Das Endergebnis ist, daß eine solche Beziehung nicht besteht, oder doch nur für sehr konzentrierte Flüssigkeiten bestehen könnte, bei denen die Filtration durch die betreffenden Filter sich überhaupt eben noch bewerkstelligen läßt. Zwischen 5 facher und 10 facher Verdünnung, vielleicht auch noch zwischen 10 facher und 20 facher kann ein solcher Unterschied bestehen — doch können die gefundenen Unterschiede in der geringen Zahl der Versuche auch durch zufällige Verschiedenheiten der Filter bedingt sein. Bei den Verdünnungen, die jenseits der 20 fachen liegen, scheint eine Störung der Ergebnisse durch die Konzentration der zu filtrierenden Flüssigkeit ausgeschlossen. Für das Durchdringen der Bakterien, insbesondere des Spir. parvum, ergibt sich aus meinen Versuchen überhaupt keine derartige Beziehung. Ich habe zur Kontrolle eigens noch vier Versuchsreihen, mit je drei oder vier solcher Filterplatten, die für Spir. parvum oder auch die gröberen Bakterien eben noch durchgängig waren, und mit verschiedenen Verdünnungen von Hühnereiweiß oder von Leberzerreibungen, 5- bis 80 fach verdünnt, und mit den entsprechend



verdünnten Bakterienkulturen ohne Eiweißzusatz angestellt, und habe ganz unregelmäßige Ergebnisse erhalten.

Danach ist die Frage sehr berechtigt, ob es überhaupt möglich sei, eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Verhalten der Filter zu den feinsten Bakterien und zu dem Hühnerpestvirus festzustellen, oder ob sich nicht die Filter auch von gleicher Qualität und Dicke jedes verschieden verhielten, je nach den Ungleichmäßigkeiten der Struktur, deren große Bedeutung v. Esmarch (6) nachgewiesen hat. Von vorneherein war meine Absicht, dies zu berücksichtigen und zu den späteren, entscheidenden Versuchen nur solche Filter zu benutzen, deren Eigenschaften aus früheren Versuchen genau bekannt waren. Hier aber ergaben sich neue Schwierigkeiten; da es sich um infektiöses Material bei den Versuchen handelte, so wurden die Gefäße und auch die Filter nach dem Gebrauche jedesmal ausgekocht. Da die Filter mit eiweißhaltigen Flüssigkeiten durchtränkt waren, so wurde dies Eiweiß in ihnen niedergeschlagen und sie erwiesen sich bei wiederholter Benutzung jedesmal undurchlässiger. Auch die gründlichere Reinigung der Oberfläche, die bei den Filterplatten im Vergleich zu zylindrischen Filtern möglich war, konnte daran nichts ändern. Ein gründliches Durchspülen der Filter vor dem Kochen in umgekehrter Richtung mit einer Salzlösung hätte vermutlich einen großen Teil des zurückgehaltenen Eiweißes entfernen können; aber da kein vollkommener Erfolg zu erwarten war und sich die Durchführung mit der Regel, jede Spur eines Infektionsstoffes, die sich nicht in geschlossenem Gefäße befindet, möglichst rasch zu vernichten, nur schwer vereinigen ließ, habe ich von dieser Maßregel abgesehen.

Ich dachte durch Ausglühen die organischen Substanzen, die in den Filtern zurückgehalten waren, vollständig zu entfernen. Bei dem Glühen in offener Gebläseflamme sprangen die Filterscheiben sehr häufig; ich ließ mir deshalb einen Tiegel aus Eisenblech fertigen, auf dessen, aus mäßig dickem Blech bestehenden Boden etwas feiner Sand und darauf die Filterplatten kamen, die mit einem Hütchen aus Asbestpappe überdeckt wurden. Sie ließen sich mit Hilfe des Gebläses bis zur hellen Rotglut erhitzen und nahmen, nachdem sie sich bei Beginn des Röstens gebräunt hatten, ihre ursprüngliche helle Farbe wieder an, so daß also alle organische Substanz in ihnen augenscheinlich verascht wurde. Ein Springen ließ sich nur bei den sehr dicken Berkefeldplatten (15 und 20 ^{mm} dick) nicht vermeiden, vermutlich weil diese zu ungleichmäßig erhitzt wurden; alle dünneren Platten kamen anscheinend wieder in ihren ursprünglichen Zustand zurück. Ob das aber wirklich der Fall ist, daran erwecken folgende Versuche Zweifel:



1. Versuch vom 28. IX. 06.[1]

Virushaltige Flüssigkeit, teils aus den Organen, teils aus dem Serum eines 36 Stunden nach der Infektion gestorbenen Huhnes, in verschiedenem Grade verdünnt.

Filterplatten der königl. Porzellanmanufaktur, dritte Lieferung, von verschiedener Dicke, alle zum ersten Male benutzt.

Kontrollzusatz große Mengen der Testbakterien: Bact. prodigiosum, pyocyaneum, erysipelatos suum und Spir. parvum ($^1/_3$ bis $^1/_5$ der zu filtrierenden Flüssigkeit Bakterienkulturen).

Verdünnung	Dicke des Filters in mm	Druck in kg auf 1 qcm	Dauer der Filtration in Std.	Erhaltene Menge des Filtrates in ccm	Ergebnis der Kulturproben	Verimpfte Dosen (ursprüngl. Gewichtsmenge) und Erfolg
15 fach	4	3–4	$4^3/_4$	$3^1/_2$	Spir. parv.	0·1 tötet in 36 Stunden 0·01 „ „ 40 „
30 „	4	2–4	8	5	„ „	0·1 „ „ 36 „ 0·005 „ „ 40 „
60 „	4	2	2	$9^1/_2$	Schweinerotlauf und Spir. parv.	0·1 „ „ 3 Tagen
30 „	8	4	14	6	steril	0·1 „ „ $3^1/_2$ „
60 „	8	2–4	16	11	„	0·1 „ „ 4 „
15 „	12	4	8	kein Filtrat zu erhalten		
30 „	12	4	13	$10^1/_2$	steril	0·1 unwirksam
60 „	12	4	12	$9^1/_2$	„	0·1 „

2. Versuch vom 18. X. 06.

Serum eines 30 Stunden nach der Infektion gestorbenen Hahnes, in verschiedenem Grade verdünnt.

Filterplatten wie im vorigen Versuch, mit Ausnahme der mit * bezeichneten die dort benutzten, nach Gebrauch gekocht, getrocknet und geglüht.

Kontrollzusatz dieselben Bakterien, zusammen $^1/_4$ Volum der zu filtrierenden Flüssigkeit.

[1] Ich habe nur die hier des genaueren veröffentlichten Versuche mit Nummern bezeichnet, die Gesamtzahl der Filtrationsversuche ist viel größer.

Verdünnung	Dicke des Filters in mm	Druck in kg	Dauer der Filtration in Std.	Erhaltene Menge des Filtrates in ccm	Ergebnis der Kulturproben	Verimpfte Dosen (ursprüngl. Gewichtsmenge) und Erfolg
10fach	8	1—4	19½	6	steril	0·1 tötet in 60 Stunden 0·01 unwirksam
20 „	8	1	9	11	„	0·1 tötet in 60 Stunden 0·01 unwirksam
40 „	8*	1—1·2	2½	11	„	0·1 tötet in 42 Stunden 0·01 unwirksam
20 „	12	1—1·2	3¼	10	„	0·1 tötet in 60 Stunden
40 „	12	1	2	10	„	0·1 „ „ 45 „
80 „	12	1—4	8	26	in der Endprobe Spir. parv.	0·1 „ „ 36 „

Die erste dieser Versuchsreihen hatte das übereinstimmende Ergebnis, daß die 4^{mm} dicken Platten Spir. parvum passieren ließen und das Virus in recht großen Mengen, die 8^{mm} dicken für Spir. parvum dicht, für das Virus noch durchgängig waren, die 12^{mm} dicken auch das Virus zurückhielten.

In der zweiten Versuchsreihe verhielten sich die 8^{mm} Platten wieder wie früher: sie ließen, wie die Doppelimpfungen lehrten, das Virus nur in geringer Menge passieren, Spir. parvum gar nicht. Da in einem Kontrollversuch $^{1}/_{200}$^{cmm} des noch drei Tage länger aufbewahrten Serums ein Huhn in 43 Stunden tötete (eine kleinere Menge wurde nicht verimpft), so war also höchstens ein $^{1}/_{2000}$ des vorhandenen Virus in das Filtrat gelangt.

Desto überraschender war das Ergebnis der Impfungen mit dem Filtrat durch die 12^{mm} dicken Platten: alle drei ließen das Virus nun passieren (daß die mit den entsprechenden Dosen geimpften Hühner im Mittel früher als die mit dem Filtrat durch die dünneren Platten geimpften starben, entspricht ihrem geringeren Gewicht). Die eine derselben zeigte sich sogar für Spir. parvum durchlässig; zufällig ist dies eben jene, durch die im früheren Versuch überhaupt kein Filtrat zu gewinnen war, so daß hier ein zuverlässiger Vergleich nicht vorliegt. Auch beruht die verschiedene Durchlässigkeit für das Virus vielleicht auf der verschiedenen Menge (im ersten Versuch fehlen Kontrollimpfungen) oder einem verschiedenen Zustand des Virus. Aber neben anderen Vermutungen muß man doch auch die als möglich gelten lassen, daß durch das Glühen die Struktur der Filterplatten verändert und sie durchlässiger wurden.

Durch die folgende zur Kontrolle vorgenommene Versuchsreihe wurde die Sachlage nicht geklärt.



3. Versuch vom 24. X. 06.

Serum eines 60 Stunden nach der Infektion gestorbenen Hahnes, auf das 80fache verdünnt zur Filtration.

Filterplatte wie in den vorigen Versuchen, noch nie benutzt. Kontrollzusatz wie am 18. X. 06.

Verdünnung	Dicke des Filters in mm	Druck in kg	Dauer der Filtration in Std.	Erhaltene Menge des Filtrates in ccm	Ergebnis der Kulturproben	Verimpfte Dosen (ursprüngl. Serummenge) und Erfolg
80fach	8	1—2	7 1/2	16 1/2	in der Endprobe Spir. parv.	0·1 } unwirksam 0·015 }
80 „	12	1—2	15	14 1/2	steril	0·1 unwirksam

Kontrollimpfungen mit stark verdünntem, nicht filtriertem Serum:

$^1/_{100}$ cmm tötete in 60 Stunden.
$^1/_{750}$ „ unwirksam.
$^1/_{10000}$ „ „

Es trat wieder der überraschende Fall auf, daß sich im Filtrat zwar noch Spir. parvum, aber nicht das Virus nachweisen ließ; vielleicht ist ein geringerer Gehalt der Ausgangsflüssigkeit an Virus hieran und an dem verschiedenen Ergebnis der drei Versuchsreihen schuld. Immerhin war der Virusgehalt derselben noch groß genug, denn es läßt sich berechnen, daß noch nicht $^1/_{10000}$ des vorhandenen Virus passiert sein kann.

Das Ergebnis ist also, daß man weder die Gleichartigkeit von noch nicht erprobten Filterplatten annehmen, noch nach der Benutzung dieselben zuverlässig wieder so herstellen kann, wie sie vor dem Gebrauch waren. Das wird, wenn erst einmal Vergleichsfiltrationen mit kleineren Gebilden überhaupt gelingen und es nicht möglich sein sollte, diese, wie Spir. parvum, zugleich mit dem Virus zu filtrieren, uns nötigen, die Vergleichsversuche zu vervielfältigen und so zu variieren, daß die Reihenfolge eine wechselnde ist.

Das Ergebnis der zuletzt ausführlich wiedergegebenen Versuchsreihe war also ebenfalls ein wenig befriedigendes: es war nicht gelungen, Porzellanplatten zu finden, die einerseits überhaupt genügende Mengen Filtrat ergaben und andererseits unter allen Umständen das Hühnerpestvirus zurückhielten. Ja das Ergebnis des einen Versuches ließ es von neuem zweifelhaft erscheinen, ob ein wesentlicher Unterschied in der Filtrierbarkeit des Virus und des Spir. parvum bestehe; gleichwohl ist es unverkennbar, daß diese Versuche dem erwünschten Ergebnis etwas näher führten, als die früheren mit Berkefeldplatten: die Resultate waren regelmäßiger und weitaus in der Mehrzahl der Versuche so, daß das Virus leichter filtrierbar als Spir. parvum erschien.

Inzwischen hatte ich mich mit der Chamberland-Filtergesellschaft in Paris in Verbindung gesetzt. Dazu bestimmte mich hauptsächlich die Angabe von Maggiora und Valenti, daß sie das Hühnerpestvirus niemals Chamberlandkerzen Marke K durchdringen sahen. Dem Bureau dieser Gesellschaft in Paris ist aber eine solche Marke unbekannt; es teilte mir mit, daß nur zwei verschiedene Porzellanmassen, bezeichnet mit F und mit B, bei der Fabrikation verwendet würden. Die erstere sei für praktische Zwecke die brauchbarere, die letztere, dichtere, hielte aber Bakterien noch vollkommener zurück und sei deshalb für wissenschaftliche Zwecke die geeignetere. Ich ließ mir nun, auf Grund dieser Angaben und der Erfahrungen mit den Berliner Filtern, aus beiden Massen Filterscheiben fertigen, und zwar aus Masse F in 5, 10 und 20^{mm}, aus Masse B in 3, 5 und 10^{mm} Dicke; die 10 und 20^{mm} dicken Platten, oder vielmehr Zylinder, ließ ich an der Zylinderfläche glasieren, um die Möglichkeit auszuschließen, daß ein schief von der Oberfläche zur Seitenperipherie verlaufender Flüssigkeitsstrom während der Filtration eine kleinere Schicht zu durchdringen habe, als der Dicke der Platte entspricht.

Mit diesen Filterplatten stellte ich folgende Versuche an:

4. Versuch vom 28. XI. 06.

Serum eines 46 Stunden nach der Impfung gestorbenen Hahnes, mit Ringerscher Lösung verdünnt, durch mäßiges Zentrifugieren völlig geklärt und für alle Proben auf das 50fache verdünnt.

Kontrollzusatz von je $^1/_5$ Volum Gemisch aus Bakterienkulturen wie bei dem Versuch vom 28. IX. 06; etwa $^1/_{12}$ des Gesamtvolums ist Spir. parvum-Kultur.

Neue Filterplatten der Chamberlandgesellschaft, Marke F und B, von verschiedener Dicke.



Marke und Dicke des Filters	Druck in kg auf 1 qcm	Dauer der Filtration in Std.	Erhaltene Menge des Filtrates in ccm	Ergebnis der Kulturproben	Verimpfte Mengen (entsprechend dem urspr. Gewicht) und Ergebnis
F 5 mm	0·4–0·6	3	14 1/2	steril	0·01 tötet nach 10 Tagen
F 10 „	1–4	17 1/2	12	steril	0·1 „ „ 4 „ 0·01 unwirksam
F 20 „	1–4	28	16	Verunreinig. durch Sporenbildner [1]	0·1 unwirksam
B 3 „	0·4–0·6	3	12 1/2	steril	0·01 tötet nach 47 Stunden
B 5 „	0·4–1·0	4	12 1/2	Verunreinigung durch Sporenbildner	nicht geprüft
B 10 „	1·0–1·4	7 1/2	14 1/2	steril	0·1 tötet nach 3 Tagen 0·01 unwirksam

Kontrollimpfungen mit dem kühl aufgehobenen, verdünnten, nicht filtrierten Serum:

29. XI. 1906: $^1/_{125\,000}$ cmm unwirksam.
„ $^1/_{12500}$ „ „
3. XII. 1906: $^1/_{1000}$ cmm tötet in 46 Stunden.
„ $^1/_{50}$ „ „ „ 45 „

5. Versuch vom 11. XII. 06.

Serum zweier Tiere, von denen das eine 10 Tage, das andere 36 Stunden nach der Infektion gestorben, von dem geronnenen verdünnten Blut durch Zentrifugieren getrennt, abgehoben, zu annähernd gleichen Teilen gemischt und weiter mit Ringerscher Lösung in verschiedenem Grade verdünnt.

Kontrollzusatz von je $^1/_5$ Volum Gemisch der gleichen Bakterienarten wie in den vorherigen Versuchen; $^1/_{10}$ des Gesamtvolums besteht aus 4tägigen Peptonwasserkulturen von Spir. parvum. Alle Kulturproben bleiben steril.

Neue Filterplatten der Chamberlandgesellschaft, ausschließlich Marke F, in zwei verschiedenen Dicken.

[1] Sie war augenscheinlich durch ungenügende Sterilisation der Filterbüchsen und Vorlagen im strömenden Dampf verursacht; neben den Sporenbildnern ließ sich keines der Testbakterien nachweisen.



Verdünnung	Dicke des Filters in mm	Druck in kg	Dauer der Filtration in Stunden	Menge des Filtrates in ccm	Verimpfte Mengen (entsprechend dem urspr. Gewicht) und Erfolg
5 fach	10	4	5	0	
10 „	10 (das vorstehende Filter)	4	$17^1/_2$	8	0·1, 0·02 } beide unwirksam
25 „	10	0·5—4	$7^1/_4$	9	0·1 tötet in 46 Stunden 0·01 unwirksam
100 „	10	0·5—4	$7^1/_4$	22	0·1, 0·01 } beide unwirksam
$12^1/_2$ „	20	4	16	0	
25 „	20	1—4	37	Anfangsportion verloren	0·1 unwirksam
50 „	20	4	22	7	0·1 unwirksam
(das mit $12^1/_2$ fach erprobte Filter)					
100 fach	20	1·4—4	23	22	0·1 tötet in 60 Stunden

Kontrollimpfungen mit dem kühl aufgehobenen, verdünnten nicht filtrierten Serum:

12. XII. 06: $^1/_{10000}$ cmm des gemischten Serums unwirksam.
12. „ „ $^1/_{1000}$ „ des spät gestorbenen Tieres unwirksam.
15. „ „ $^1/_{100}$ „ Serum desselben Tieres tötet in 60 Stunden.
15. „ „ $^1/_{1000}$ „ Serum des rasch gestorbenen Tieres tötet in 40 Std.

Kontrollkulturen mit der dem Serum zugesetzten Kultur von Spir. parvum: fortgesetzte Verdünnung, 4 Röhrchen werden mit je $^1/_{100000}$ cmm beschickt: von diesen bleibt eines steril, also etwa 100000 Keime im Kubikmillimeter vorhanden.

Das Ergebnis dieser Versuche war also in erster Linie, daß nun Filter gefunden waren, die Spir. parvum und das Hühnerpestvirus vollkommen zu trennen gestatteten, nämlich die Platten aus Masse F, und die in dicker Schicht auch für das Virus kaum noch durchlässig sind. Dagegen entsprachen die Platten aus Masse B nicht der Erwartung: die Filtration des verdünnten Serums erfolgte durch sie mit überraschender Leichtigkeit und der Gehalt an Virus schien bei dem einen Vergleichsversuch mit Platten gleicher Dicke aus beiden Massen eher größer im Filtrat durch B zu sein.

Um die Zuverlässigkeit dieser Platten für die Abtrennung des Spir. parvum noch sicherer zu erproben, stellte ich eine Anzahl Kontrollversuche lediglich mit verdünnten Kulturen von Spir. parvum und Bact. pyocyaneum an: letzteres fügte ich bei, um auf etwaige gröbere Fehler der Platten aufmerksam zu werden. Das Ergebnis dieser am 9. und am



21. Januar 1907 angestellten Versuchsreihen, bei denen die Filtration durch noch nie benutzte Filterscheiben so lange fortgesetzt wurde, bis kein Rest der aufgegebenen Flüssigkeit sich mehr über den Platten befand (bis zu 4 Stunden), aber nur mäßiger Druck (nur zweimal 1^{kg} und mehr) angewendet wurde, ist folgendes:

4 Platten F, 5^{mm} dick, erwiesen sich völlig undurchlässig für Spir. parv.

3 Platten B, 3^{mm}, ließen Spir. parvum passieren: davon zwei schon mit den ersten Kubikzentimetern.

Von drei Platten B, 5^{mm}, hielt eine Spir. parvum zurück, zwei ließen es gleich zu Beginn passieren, eine war zuletzt auch von Bact. pyocyaneum durchdrungen.

Es ergibt sich also, daß die Platten aus der Chamberlandmasse B unzuverlässig und ungleichartig sind, die aus Masse F dagegen sehr zuverlässig und gleichartig: sie scheinen mir (exakte Vergleiche habe ich darüber nicht angestellt) die Kulturlösungen und Serumverdünnungen bei gleicher Dicke besser passieren zu lassen als die Porzellanplatten der königl. Porzellanmanufaktur in Berlin, während sie doch Spir. parvum zuverlässiger zurückhalten.

Doch ist die oben zitierte Angabe der Chamberlandfiltergesellschaft, daß die Masse B dichter sei als F, nicht völlig unberechtigt, wie folgende Versuche ergaben. Die Gesellschaft hatte mir mitgeteilt, daß sie die Filterplatten nur ohne Garantie liefern könne, da die übliche Probe auf Gleichmäßigkeit sich an ihnen nicht anstellen lasse; dieselbe wird nämlich so vorgenommen, daß durch Einlegen in Wasser die Poren der Filterkerze mit Wasser gefüllt werden und diese dann, unter der Wasseroberfläche, mit einem Windkessel mit 2 Atm. Druck verbunden wird. Sind Spalten oder gröbere Poren vorhanden, so entweicht die Luft durch diese in Bläschen und die betreffenden Kerzen werden nicht in den Handel gebracht. Um eine ähnliche Vorprobe zu haben, und die gelieferten Platten wenigstens untereinander zu vergleichen und stark fehlerhafte ausschalten zu können, verfuhr ich folgendermaßen: ich brachte die Platten nacheinander in eine Filterbüchse, die, ohne Flüssigkeit, fest verschraubt und mit dem Druckapparat verbunden wurde. Dann wurde der Druck bis auf mehr als 4^{kg} erhöht und mit dem Chronometer die Zeit bestimmt, in der der Druck von 4 auf 2 und auf $0 \cdot 2^{kg}$ fiel, also die Zeit gemessen, die die immer gleiche, im Windkessel komprimierte Luftmasse brauchte, um durch jede einzelne Filterplatte hindurch zu entweichen. Die erhobenen Werte stimmten für die dickeren Pariser Filterplatten einer Qualität sehr gut überein und zeigten den Mangel grober Fehler; sie waren für die Masse B bei gleicher Dicke beträchtlich größer als für F, so daß also B dem Luftstrom einen größeren Widerstand bietet, dichter ist.

Die Mittelwerte waren z. B. für die 10^{mm} dicken Platten:

		B	F
Druckabfall von 4 auf	2^{kg}	3′	2′ 10″
„ „ 4 „	$0{\cdot}2^{kg}$	12′	9′

Die wahrscheinlichen Ursachen dieser Verschiedenheiten im Verhalten der porösen Massen sollen im nächsten Abschnitt besprochen werden. Hier ist zunächst auf das Hauptziel der Untersuchung, ein Filter zu finden, das das Hühnerpestvirus vollständig zurückhalte, zurückzukommen. Wie die letzte Versuchsreihe lehrt, wurde diese Erwartung auch von den Chamberlandfiltern F nicht völlig erfüllt, da bei 4 Versuchen mit 20^{mm} dicken Platten einmal ein wirksames Filtrat erhalten wurde, obgleich schon die 10^{mm} dicken Platten bei 4 Versuchen nur zweimal geringe Mengen des Virus hatten passieren lassen. Immerhin erscheint aber die Grenze erreicht, so daß man mit Aussicht auf Erfolg an das Aufsuchen von Kolloidpartikelchen herangehen kann, die durch die betreffenden Filterplatten in ähnlichem Maße zurückgehalten werden. Denn die bei den aufgeführten Versuchen angestellten Kontrollimpfungen gestatten folgende Berechnung:

Im Versuch 4 vom 28. XI. 06. tötete $^1/_{1000}{}^{cmm}$ Serum ein Tier in 46 Stunden, nach kaum längerer Zeit, als auch die 20 mal größere Dose ($^1/_{50}{}^{cmm}$) den Tod herbeiführte, $^1/_{12500}{}^{cmm}$ dagegen war unwirksam: es waren also im Kubikmillimeter mindestens 1000 volle tödliche Dosen vorhanden, jedoch sicher weniger als 12500. Danach waren in $0{\cdot}1^{ccm}$ Serum mindestens 100000, in 0·01 mindestens 10000 Viruskeime vorhanden; da aber das Filtrat durch F 10^{mm} in der 0·1 entsprechenden Dosis erst nach 4 Tagen den Tod herbeiführte, in der 0·01 entsprechenden unwirksam blieb, so ist höchstens der 10000te, vermutlich nur der 100000te Teil des Virus durch das Filter gelangt, durch die 20^{mm} Platte aber weniger als der 100000te Teil.

Im Versuch 5 ist die Rechnung ein wenig anders, da die beiden gemischten Sera so verschiedenen Virusgehalt besaßen; sie wird annähernd richtig, wenn wir das stärker wirksame Virus allein in Rechnung ziehen. Dann war ebenfalls $^1/_{1000}{}^{cmm}$ eine volle tödliche Dosis, $^1/_{20000}{}^{cmm}$ dagegen unwirksam. Von den Filtraten hat zweimal in den 6 Versuchen die $0{\cdot}05^{ccm}$ (nur auf das eine Serum berechnet) entsprechende Menge noch den Tod herbeigeführt: es war also in diesen zwei Fällen etwa der 50000te Teil des Virus passiert, sicher keine wesentlich größere Menge, durch die vier anderen Filter aber jedenfalls noch weniger.

In dem letzten Versuch wurde auch die Menge der in der Mischung vorhandenen Spir. parvum-Keime bestimmt, um dem möglichen Einwand



entgegenzutreten, daß das Sterilbleiben der Filtratproben bei Nachweis des Virus darauf beruhe, daß weniger Spirillen als Virusteilchen ursprünglich vorhanden waren, da ja auch die letzteren so außerordentlich vermindert werden. Die aufgegebene Flüssigkeit enthielt $^1/_{10}$ Volum Spirillenkultur, und diese enthielt etwa 100000 Keime im Kubikmillimeter: in einem Kubikzentimeter also mußten 10 Millionen vorhanden sein. Von den Filtraten wurden mehrere Proben von je 1 ccm entnommen und diese blieben, auch unter den günstigsten Bedingungen, völlig steril; überdies erwies sich ja die Masse F auch in der halben und viertel Schichtdicke schon völlig undurchlässig für Spir. parvum. Dieses wurde also mindestens im Verhältnis von 1:10 Millionen, also mindestens noch 200mal sicherer zurückgehalten als das Hühnerpestvirus. Letzteres ist also tatsächlich wesentlich verschieden von diesem kleinen Bakterium.

Ein poröses Filter, das das Virus immer vollkommen zurückhält, ist dagegen noch nicht aufgefunden; aber es ist festgestellt, daß bestimmte Filter höchstens etwa den 10000. Teil des Virus passieren lassen. Gelingt es nun, kolloidale Lösungen zu finden, deren unter sich gleichmäßige Teilchen durch dieselben Filter in ähnlichem oder etwas geringerem Maße zurückgehalten werden, so wird man aus der Größe dieser Teilchen auf die Erreger der Hühnerpest zurückschließen können und eine untere Grenze für deren Größe haben, wie das Spir. parvum einen oberen Grenzwert darstellt. Dabei wäre aber die stillschweigende Annahme gemacht, daß sich die verwendeten Filter annähernd wie ein Sieb verhalten; wie weit diese berechtigt ist, soll im folgenden Abschnitt untersucht werden.

II. Eigenschaften der porösen Filter.

A. Porengröße.

Um Teilchen verschiedener Größe voneinander zu trennen, dazu bedienen wir uns der Siebe und der Filter. Ein Sieb können wir definieren als eine Platte oder ein Gitter von sehr geringer, zu vernachlässigender Dicke und gleichmäßigen Öffnungen: mit ihm können wir sehr vollkommen die Teilchen, die in keiner Dimension den Durchmesser der Öffnungen übertreffen, von denen trennen, die dies in jeder Dimension tun; unregelmäßig gestaltete Gebilde, die nur in bestimmten Lagen die Sieböffnungen passieren können, vollkommen nach ihrer Größe in den Rückstand und das Durchgesiebte zu trennen, ist schon sehr schwierig.

Solche Siebe können wir uns mit genau kontrollierbar gleichmäßigen Öffnungen nur für recht grobe Teilchen herstellen. Für feinere bieten uns die verschiedenen Qualitäten des Filtrierpapieres einen Ersatz mit



annähernd gleichen Eigenschaften, und für die allerfeinsten Partikelchen, die wir, abgesehen von der Lehre vom Lichtäther und der Elektrizität, kennen, finden wir einen solchen in den Dialysiermembranen aus organischen Membranen, Pergamentpapier oder Kollodium und in den semipermeablen Membranen, durch die wir einerseits die kleinen, an der Grenze des ultramikroskopischen Nachweises stehenden Molekülgruppen der kolloidalen Lösungen von den einzelnen Molekülen, und andererseits sogar größere und kleinere Atomgruppen voneinander scheiden können. Hier aber spielen neben der Größe der Teilchen auch physikalische und chemische Kräfte, die zwischen ihnen und der Membransubstanz wirksam sind, eine entscheidende Rolle.

Für ein sehr großes Zwischengebiet, das nämlich zwischen den „gut filtrierbaren“ Niederschlägen der Chemiker und den feineren Kolloidpartikelchen liegt, ungefähr zwischen 20 μ und vielleicht nur 20 $\mu\mu$, also beinah um das 1000fache verschiedene Teilchengrößen umfaßt, fehlen uns derartige Siebe.[1] Hier, gerade im Gebiete der Bakterien und der filtrierbaren Infektionsstoffe müssen wir uns mit den Filtern aus porösen Massen behelfen. Der wesentliche Unterschied dieser Filtersubstanzen von den vorhergenannten, den Papierfiltern und den Membranen, ist, daß ihre Brauchbarkeit von der Dicke der filtrierenden Schicht abhängt, daß sie Teilchen einer bestimmten Größe, die wir aus dem Filtrat entfernen wollen, erst dann vollkommen zurückhalten, wenn sie eine im Vergleich zu diesen Teilchen sehr bedeutende Dicke besitzen, und daß sie dann auch viel kleinere Teilchen zum großen Teil, wenn auch noch nicht vollkommen, zurückhalten. Dies beruht augenscheinlich darauf, daß ihre Öffnungen, die Poren, von einer außerordentlich verschiedenen Größe sind; wir können uns, von der zuerst entwickelten Vorstellung des Absiebens ausgehend, solche Filter zunächst so denken, als ob sie aus einer großen Zahl übereinander gelegter Siebe beständen, deren jedes Öffnungen sehr verschiedener Dimension in regelloser Verteilung enthält. Ein einzelnes solches Sieb würde nur Körper, die größer sind als die größte vorhandene Öffnung, vollkommen zurückhalten, aber nur nach außerordentlich langem und gründlichem Schütteln die kleineren auch wirklich alle durchlassen; vorher würden unvermindert nur solche Teilchen durchkommen, die auch die kleinsten der vorhandenen Öffnungen passieren können. Denken wir uns nun sehr viele solcher Siebe regellos übereinander gelegt, so würde die Wahrscheinlichkeit, daß einzelne der größeren Teilchen durchgelangen, immer geringer werden, aber auch die kleineren, die durch ein solches

[1] Wie weit die von Bechhold (1) erfundenen Filter hier eintreten können, wird erst allgemeinere Erprobung derselben lehren.



Sieb bei gründlichem Schütteln unvermindert gelangen, würden zum großen Teil zwischen den Sieben stecken bleiben.

Hiermit wäre schon erklärt, warum Filter aus einer bestimmten porösen Masse erst von einer gewissen Dicke an für ein bestimmtes Bakterium zuverlässig dicht sind, warum sie aber auch bei minderer Dicke schon andere, wesentlich feinere Bakterien, zwar nicht vollkommen, aber zum weitaus größten Teil zurückhalten.

In Wirklichkeit handelt es sich ja nicht um übereinandergelegte Siebe, sondern um ein System miteinander vielfach kommunizierender Kanäle von fortwährend wechselndem Kaliber, oder noch richtiger um unzählige kleine, unregelmäßig gestaltete Räume, die durch wesentlich feinere Spalten miteinander verbunden sind. Aber die vorstehende Betrachtungsweise behält dabei ihre Gültigkeit; es fragt sich nur, ob sie alle an den porösen Filtermassen beobachteten Erscheinungen erklärt. Einige Erfahrungen, die in einem anscheinenden Widerspruch zueinander stehen, weisen darauf hin, daß die Bedingungen noch mannigfaltiger seien.

Eine dieser Erfahrungen ist die, daß dieselben Filter, die sich in dem einen Versuch beim Durchpressen eines Flüssigkeitsstromes als vollkommen dicht für bestimmte Bakterien erweisen, für dieselben Bakterien durchgängig sind, wenn man sie von beiden Seiten mit einer Nährflüssigkeit für diese Bakterien benetzt und auf der einen Seite diese Bakterien impft; sie werden dann nach bestimmter, nicht allzulanger Zeit von den Bakterien durchwachsen. v. Esmarch (5) hat diesen Vorgang aufgeklärt und gezeigt, daß hierbei Unregelmäßigkeiten in der Struktur der Filter maßgebend sind. Er konnte zweierlei Unregelmäßigkeiten bei den Filtern, die dies Phänomen gezeigt hatten, nachweisen. Erstlich zeigte sich auf Durchschnitten, daß die Filter öfters mikroskopisch erkennbare Hohlräume enthalten, die zuweilen sogar sehr ausgedehnt sind, so daß die anscheinend soliden Filter stellenweise eigentlich nur aus zwei dünnen Schalen bestehen. Nach dem eben schon Ausgeführten müssen die betreffenden Stellen, an denen die filtrierende Schicht wesentlich dünner ist als im übrigen Filter, auch für bestimmte Keime viel durchlässiger sein als die übrigen Partien. Zweitens aber gelang es v. Esmarch, auch viel feinere unregelmäßig verlaufende Kanäle nachzuweisen, die tatsächlich den Weg der durchwachsenden Bakterien darstellten; er konnte nämlich an Filtern, die erst von den Bakterien durchwachsen und dann in toto mit Fuchsin gefärbt waren, in Schliffen, die diese Kanälchen erfüllenden Bakterien und damit diese Kanälchen selbst sichtbar machen.

Es lag nahe, die von mir benutzten Filter auf ähnliche Unregelmäßigkeiten der Struktur zu untersuchen. Bei der kleinen filtrierenden Fläche (von 17 mm Durchmesser), die bei den Filterplatten in dem neu-



konstruierten Apparat nur benutzt wird, war die Wahrscheinlichkeit, daß solche Unregelmäßigkeiten zur Geltung kämen, von vornherein geringer als bei den großen Filterkerzen. In den Platten aus Berkefeldmasse könnten nach dem, was oben über ihre Herstellung gesagt ist, sich zufällig doch einmal größere Hohlräume finden. In den dickeren Porzellanplatten habe ich, auf Durchschnitten von mehreren Platten, nur ganz winzige, spaltartige Hohlräume gefunden, die auch im größten Durchmesser 1 ^{mm} kaum überschritten; sie rühren augenscheinlich von kleinen Luftbläschen her, die beim Formen in die Tonmasse geraten waren.[1] Ihre Bedeutung in den Filterplatten ist deshalb sehr gering, weil ihre größte Ausdehnung immer den Flächen der Platten parallel ist, sie in der Richtung des Filtrationsstromes dagegen nur Bruchteile eines Millimeters messen und also die Dicke der filtrierenden Schichten nicht wesentlich beeinflussen. Daß sie immer so orientiert sind, ist jedenfalls die Folge davon, daß die Platten beim Formen von den Flächen her zusammengepreßt werden und auch die Bläschen durch diesen Druck deformiert werden. Bei dem Formen der Filterkerzen liegen vermutlich die Bedingungen nicht so günstig.

Was die zweite Unregelmäßigkeit, die zickzackförmig verlaufenden Porenkanäle betrifft, so lag die Aufgabe, die ich mir gestellt hatte, wesentlich anders als in der Untersuchung v. Esmarchs. Ob auch die Filterplatten, die sich in meinen Versuchen als vollkommen dicht für größere Bakterien erwiesen hatten, bei längerer Berührung mit Nährflüssigkeiten von diesen durchwachsen würden, ist eine Frage, die erst in eigenen Versuchen (mit einer eigens zu konstruierenden Vorrichtung) zu untersuchen wäre. Es stand aber fest, daß die Spir. parvum-Keime, von denen viele Millionen auf die Filter gebracht wurden und einige wenige in das Filtrat gelangten, zum größeren Teil innerhalb der Poren der Filter mußten stecken geblieben sein, und man konnte vermuten, daß insbesondere in der Nähe der Oberfläche die Porenräume, in die Spir. parvum überhaupt gelangen konnte, von ihm auch ziemlich angefüllt seien. Meine Versuche, bei denen ich eigens unverdünnte Spir. parvum-Kulturen (einige tausend Millionen Spirillen enthaltend) und dann eine Fuchsinlösung durch die Filter preßte, blieben aber ergebnislos; es ließen sich in den Schliffen keine Spirillen nachweisen.

Ich versuchte nun auf andere Weise die Poren mit einer gefärbten Substanz zu füllen, um an den Schliffen ein Urteil zu gewinnen über die

[1] In einer der Berliner Platten Nr. 1 waren diese Hohlräumchen mehrfach und wohl auch in etwas größeren Dimensionen vorhanden; das erklärt die Unzuverlässigkeit dieser Filtermasse, ist aber für die Beurteilung, welchen Weg die feineren Partikelchen (Spir. parvum) in den anderen, besseren Filtern nahmen, ohne Bedeutung.



Grenzwerte und den Mittelwert der Porengröße und auch insbesondere Unterschiede zwischen den verschiedenen Filterarten in bezug auf die Verteilung und Art der Poren nachzuweisen. Mehrere Versuche, innerhalb der Filter einen Niederschlag zu erzeugen (z. B. von Berlinerblau oder Ferrocyankupfer) oder sie mit gefärbten erstarrenden Massen mit und ohne Druck zu durchtränken, mißlangen vollkommen. Zuletzt schien aber doch ein gewisser Erfolg zu winken, als eine als „Brazoline" im Handel befindliche Lösung eines Zellulosederivates in Amylacetat verwendet wurde; ich verdanke ihre Kenntnis Hrn. Brünnée (Göttingen), der sie als Festigungsmittel für bröcklige Substanzen, aus denen Dünnschliffe hergestellt werden sollen, verwendet. Diese Lösung wurde mit Anilinviolett gesättigt und dann mit Hilfe des Filtrierapparates durch die Filterplatten gepreßt, was nicht schwieriger war, als die Filtration recht verdünnten Serums. Dann wurden die gefärbten Platten langsam getrocknet; sie dabei in einer gefärbten Brazolinelösung liegen zu lassen, damit dieses noch konzentrierter in die Poren eindringe, ergab keine merklich besseren Erfolge.

Durchschnitte und makroskopisch betrachtete Dünnschliffe zeigen eine ziemlich gelungene Durchtränkung, insofern sich der Weg, den die eingepreßte Flüssigkeit einschlägt, an der Färbung erkennen läßt und die Tiefe der Färbung etwa der Durchlässigkeit der Filtersubstanz entspricht. Der gefärbte Abschnitt hat (abgesehen von der Färbung der Ränder, die sich infolge der Benetzung derselben bei dem Auseinandernehmen des Apparates nicht vermeiden läßt) die Gestalt einer abgestumpften Kugelkalotte; der kleineren oberen, eigentlich filtrierenden Fläche entspricht eine größere ebenfalls kreisförmige untere, an der die Flüssigkeit austrat; diese ist mit jener nicht durch einen Kegelmantel, sondern durch konvex gekrümmte Grenzlinien verbunden. Nur bei den dichtesten Filtern ist eine deutliche Färbung lediglich auf die Mitte der Platte, entsprechend dem stärksten Druckabfall, beschränkt.

Bei schwacher Vergrößerung zeigten die Schliffe in den Randpartien auch tatsächlich ein sogar auffallend engmaschiges und weitporiges, blau gefärbtes anscheinendes Porennetz, bei starker aber ergab sich, daß eine annähernd vollkommene Injektion, die ein wirkliches Urteil über die Größe und Verteilung der Poren erlaubt hätte, nicht eingetreten war. Es ließen sich aber an den Schliffen doch einige Besonderheiten der verschiedenen Filter feststellen.

So zeigt sich die Struktur sehr verschieden gleichmäßig: am ungleichmäßigsten in der Berkefeldmasse, die vielerlei verschiedenartige gröbere Partikel (auch von mehr als 100 μ Durchmesser) enthält und dementsprechend auch von diesen größeren Partikeln begrenzte ziemlich zahlreiche Hohlräume von 16 bis 120 μ Durchmesser etwa. Diese größeren Hohlräume sind aber



nicht mit Brazoline gefüllt, so daß es ungewiß ist, ob dieses aus ihnen wieder geschwunden oder überhaupt nicht in sie eingedrungen ist. Die tiefe Färbung der Berkefeldfilterschliffe beruht auf auffallend großen blauen Flecken und Gittern (20 bis 100 μ Durchmesser), die bei schwacher Vergrößerung wie ein injiziertes Kanalsystem erscheinen. Bei starker Vergrößerung aber zeigt sich, daß sie einem solchen nicht entsprechen können, denn nirgends findet man scharfe Begrenzung, sondern sie erscheinen überall gewissermaßen wollig; auch mit der Immersion gelingt es nicht, diese unscharfen Bilder etwa in ein Netzwerk feinster Kanäle aufzulösen. Es handelt sich also augenscheinlich um eine feinverteilte Substanz, die die gefärbte Masse in sich aufgenommen hat. Wir können also sehr große Hohlräume, viel größer als alle Bakterien, und nicht mehr für das Mikroskop auflösbare Spalten erkennen. Jene Kanälchen, die, wie wir annehmen müssen, Spir. parvum und Bact. pyocyaneum eben noch durchlassen müßten, von etwa 1 bis 2 μ Durchmesser, darzustellen, ist aber nicht gelungen.

Einen Gegensatz zu der Berkefeldmasse bilden die Berliner Porzellanplatten gewöhnlicher Qualität und die Chamberlandmasse F. Sie enthalten nur sehr wenig größere, kristallinische oder gefärbte Partikelchen und die Korngröße ist sehr gleichmäßig, sie beträgt meist 6 bis 12 μ. Ungefärbte und scharf begrenzte Hohlräume sind in ihnen viel seltener; bei den Berliner Platten kommen sie von 20 bis 100 μ Durchmesser vor. Die Blaufärbung, die im ganzen viel blasser ist, als bei der Berkefeldmasse, ist auch hier ganz ungleichmäßig und scheint bei schwacher Vergrößerung einem, freilich viel weitmaschigeren Netz zu entsprechen. Bei starker und stärkster Vergrößerung zeigen aber auch diese Flecken eine wollige oder schwammige Struktur, die sich nicht völlig auflösen läßt; besonders auffallend ist die verschieden tiefe Färbung verschiedener Flecken, von denen die blassesten eher die gleichmäßigste Struktur aufweisen; das läßt sich nicht durch die Anfüllung feinerer oder gröberer Kanäle mit der gefärbten Masse, sondern nur durch die größere oder geringere Aufspeicherung derselben in einer porösen Substanz erklären.

Die anderen Filterplatten nehmen etwa eine Mittelstellung ein zwischen den beschriebenen. Durch die Berliner Qualität Nr. 2 gelang es nicht, die Brazolinelösung wirklich durchzupressen: nur in die Oberfläche war sie kaum 1 ^{mm} tief eingedrungen, wie diese Masse sich ja auch für die Serumfiltration unbrauchbar erwies. Ihre Struktur ist feinkörnig und gleichmäßig, doch enthält auch sie, wenn auch nur spärliche Hohlräumchen, bis zu 20 μ Durchmesser. An der Oberfläche ließen sich hier einige verhältnismäßig scharf begrenzte, mit der gefärbten Masse erfüllte Kanälchen bis zu 4 μ Dicke nachweisen, in etwas größerer Tiefe aber nur vereinzelte, blaß und diffus blau gefärbte, unscharf begrenzte Flecke.



Die Berliner Qualität Nr. 1 zeigte viel mehr und verschiedenartige Einschlüsse und größere Hohlräume als die gewöhnliche Qualität; die gefärbten Partien bestanden auch bei ihr aus unscharf begrenzten, mit der Farbsubstanz durchtränkten Teilchen.

Die Chamberlandmasse B unterscheidet sich von F ebenfalls durch die größere Zahl kristallinischer Einschlüsse und deutlicher Hohlräume (bis zu 40 μ Durchmesser): in bezug auf die Färbung aber bot sie das der Erwartung am meisten entsprechende Bild: erstlich waren einzelne dieser Hohlräume mit der gefärbten Masse gefüllt und zweitens waren Flecke von „wolliger" Struktur zwar ebenfalls zahlreich vorhanden, sie ließen sich aber mit der starken Vergrößerung und der Immersion zum Teil in ein schwammartiges Porensystem auflösen, dessen einzelne Kanälchen auf $^1/_2 \mu$ Durchmesser und weniger zu schätzen waren; daneben freilich auch noch diffus imbibierte und nicht auflösbare Flecke. Außerdem fanden sich auch in homogener durchsichtiger Substanz eingeschlossen stellenweise isolierte mit dem Farbstoff gefüllte Kanalstückchen von 1 bis 2 μ Durchmesser und endlich unregelmäßige, durchscheinende kristallähnliche größere Partikel, die von allerfeinsten, aber scharf begrenzten Spalten (höchstens 1 μ im Durchmesser) durchzogen waren.

Diese verschiedenen Befunde lassen sich verstehen, wenn wir die Herstellungsweise dieser Filter betrachten [Cramer und Hecht (4)]. Sie werden hergestellt aus mehr oder weniger reinem Kaolin oder Ton, ohne oder mit Zusatz von Material, das aus fein verteilter Kieselsäure besteht, und so gebrannt (bei Rotglut), daß eine Sinterung, die sie für Wasser undurchlässig machen würde, wie das ähnlich zusammengesetzte Porzellan und Steinzeug, noch nicht eintritt. Der Gehalt an reiner Kieselsäure (als Kieselgur oder feinstem Sand) hat einerseits die Wirkung, die Masse poröser zu machen, andererseits aber wirkt sie als Flußmittel, indem sie die Sinterung schon bei einer geringeren Temperatur einleitet, als sie bei reinem Kaolin eintreten würde. Das reine, amorphe Tonerdesilikat, das aus Teilchen bis zu 1 μ Größe herab und wohl aus noch feineren besteht, hat außerdem im höchsten Maße die Fähigkeit, fein verteilte Stoffe zu adsorbieren und selbst an gröber verteilte adsorbiert zu werden. Infolgedessen verbindet es sich eng mit den Kieselsäure- und anderen Kristallen der Gemische, die es umhüllt; durch Adsorption kann es auch Farbstoffe in einer mikroskopisch nicht auflösbaren Form an sich reißen. Von dem letzteren kann man sich leicht überzeugen, wenn man eine Kaolin- oder Kieselguraufschwemmung unter dem Mikroskop in eine verdünnte Gentianaviolettlösung bringt und diese dann wieder durch Absaugen und Spülen mit reinem Wasser entfernt. Die Tonpartikelchen bleiben dann in sehr verschiedenem Grade gefärbt und ihre größeren Gruppen bieten das-



selbe Bild, wie die nicht auflösbaren gefärbten Flecke in den Filterschliffen.

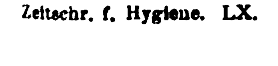
Durch die Sinterung geht diese Fähigkeit der Adsorption verloren und zugleich werden die Massen bei starkem Erhitzen durch Zuschmelzen der Poren vollständig undurchlässig; das Erhitzen kann aber auch noch anders wirken, indem die vorhandenen Quarzteilchen dadurch Sprünge bekommen und durch ihre größere Ausdehnung den Zusammenhang der übrigen Teilchen lockern, was bei unzweckmäßig zusammengesetzten Massen zum Zerspringen der geformten Teile beim Brennen führt.

Von den oben in ihren Schliffen beschriebenen Filtermassen bestehen Chamberland F und die gewöhnliche Qualität der Berliner Filter aus dem relativ reinsten Kaolin und eine Sinterung ist bei ihnen noch kaum vorhanden, die Fähigkeit der Adsorption ziemlich groß. Die Berkefeldmasse und die Berliner Qualität 1 sind durch ihren großen Gehalt an anderen Stoffen im Gefüge sehr gelockert — die Berkefeldmasse ist zugleich sehr reich an Material, das zu adsorbieren vermag. Die Berliner Qualität 2 und die Chamberlandmasse B sind augenscheinlich höher erhitzt und die Sinterung ist bei ihnen deutlich: daher konnten auch nur bei ihnen scharf begrenzte, zwischen den gesinterten Massen verlaufende Kanälchen von der gefärbten Substanz erfüllt werden. Diese Berliner Masse ist für die praktische Verwertung zu dicht, Chamberland B hat sich im Gegenteil als zu durchlässig erwiesen und das beruht vermutlich auf dem verhältnismäßig großen Zusatz von Kieselsäure (Sand), der das Gefüge beim Erhitzen gelockert hat, da sich ja die Sprünge in den Kieselsäurekristallen auch mikroskopisch nachweisen lassen.

Dieser Befund stimmt gut zu den Beobachtungen, die im Abschnitt I von diesen Filterplatten mitgeteilt sind: nämlich, daß sie einerseits einem Luftstrom größeren Widerstand entgegensetzen als die Platten F bei gleicher Dicke[1], und daß die Fabrik sie für weniger porös als diese erklärt (was vielleicht auf einer Bestimmung des Porenvolums beruht), und daß sie andererseits sich für die Bakterienfiltration unzuverlässig erweisen. Denn wenn wir uns wieder an das Bild der vielen Siebe mit unregelmäßigen Öffnungen erinnern, erkennen wir leicht, daß es für die Brauchbarkeit eines porösen Filters nicht nur auf die mittlere Porengröße (entsprechend

---

[1] Das gleiche wie für einen Luftstrom gilt auch für destilliertes Wasser und dünne Eiweißlösungen, wie einzelne Vergleichsversuche ergaben, bei denen sie durch ungebrauchte Platten gleicher Dicke bei gleichem Druck filtriert und die Zeiten, in denen gleiche Mengen abflossen, gemessen wurden; übereinstimmend mit den auf S. 185 angeführten Werten zeigte sich B um fast $^1/_3$ weniger durchlässig als F: mittlere Verhältniszahl 10 : 13. Eine gleich dicke Platte der Berliner Porzellanmanufaktur hat fast einen doppelt so großen Widerstand als F: 10 : $18^1/_2$.




dem Porenvolum), sondern auch auf die Grenzwerte und die relative Verteilung der verschiedenen Porengrößen ankommt. Je näher die Grenzwerte aneinander liegen, desto näher wird schon eine einzelne Schicht einem regelmäßigen Sieb kommen, desto dünner wird das Filter zu sein brauchen, um ein brauchbares Ergebnis zu liefern, und desto geringer wird sein Widerstand bei gleicher Zuverlässigkeit sein. Wenn sich dagegen sehr große neben sehr feinen Poren finden, so wird es bei gleicher oder auch geringerer mittlerer Porengröße doch unzuverlässiger sein und wir können befriedigende Ergebnisse nur durch starke Vergrößerung der Schichtdicke erreichen, wobei die Schwierigkeit der Filtration um so mehr wächst. Diejenigen porösen Filtermassen werden also am brauchbarsten sein, die die gleichmäßigsten Poren besitzen und die Chamberlandmasse F scheint dem am besten zu entsprechen. Bei B dagegen scheint einerseits ein Teil der Poren durch Sinterung verschlossen, andererseits haben die quellenden Kieselsäureteilchen vermutlich feinste Sprünge erzeugt. Die Unzuverlässigkeit gerade der mir gelieferten Plättchen könnte auch von einem Fehler beim Brennen herrühren. Die wirkliche Größe auch nur eines Teiles der Poren zu bestimmen, ist leider nicht gelungen und ist auf den versuchten Wegen vermutlich nicht möglich; denn es wird sich kaum eine gefärbte, erstarrende Masse finden lassen, die einerseits leichtflüssig genug ist, um die Filterplatten ganz zu durchdringen und andererseits nicht der Aufspeicherung und Adsorption in den Agglomerationen von Tonkügelchen unterliegt.

Hofstädter (8) hat eine sorgfältige Untersuchung über das Eindringen von Bakterien in Filter und Kapillaren veröffentlicht, in der er ebenfalls die Porengröße in Berkefeld- und Pukallfiltern an Schliffen zu bestimmen suchte und als Maximalgrößen 25 bis 100 μ vermerkt. Er scheint dabei nicht genügend zu beachten, daß diese überraschend großen Räume, soweit ich das an den Schliffen beurteilen kann, von recht dichten Wandungen umschlossen erscheinen, und daß gerade sie vermutlich meist nur durch allerfeinste Spältchen mit den übrigen Spalträumen in Verbindung stehen. Dafür spricht auch, daß in manchen Schliffen gar nicht und in anderen nur ganz selten erkennbare Mengen der gefärbten Durchtränkungsmasse in ihnen sich nachweisen lassen. Weiterhin hat dann Hofstädter sehr sorgfältig feinste Glaskapillaren hergestellt, genau kalibriert und das Eindringen beweglicher Bakterien in dieselben beobachtet; zunächst das spontane Eindringen, indem er in die Kapillarenden etwas Nährbouillon brachte und sie dann in einen Wassertropfen einführte, in dem die Bakterien aufgeschwemmt waren. Es seigte sich, daß kein Bakterium in Kapillaren von weniger als 1·6 μ Durchmesser eindrang und daß die Größenunterschiede der Bakterien von sehr geringem Einfluß waren.



Hofstädter findet dieses Ergebnis sehr auffallend, da doch der Querdurchmesser der untersuchten Bakterien bedeutend geringer sei, als der der Kapillaren. Er erwähnt einen Umstand nicht, der meines Erachtens dies Ergebnis selbstverständlich macht; die untersuchten Bakterien sind alle entweder peritrich oder lophotrich begeißelt, und die letzteren bewegen sich, wie man weiß, mit dem begeißelten Ende voran. Der Umkreis, in dem die Spitzen der verhältnismäßig langen Geißelfäden sich bewegen, ist jedenfalls so groß, daß es ganz natürlich erscheint, daß ein bewegliches Bakterium in eine Kapillaröffnung von $1 \cdot 6 \mu$ nicht eindringen kann, weil es bei der Annäherung jedesmal mit seinen Bewegungsorganen an die Peripherie der Öffnung anschlägt. Hofstädter hat dann auch die Zeit gemessen, die die Bakterien brauchen, um etwas weitere Kapillaren zu durchwandern; er berichtet, daß Bact. prodigiosum, das am schnellsten unter den von ihm untersuchten Filter zu durchwandern vermag, mehr als 30 Tage brauchte, um eine Kapillare von $1 \cdot 9 \mu$ Durchmesser und 8^{cm} Länge, die zwei Kulturröhrchen verband, zu durchwandern; die anderen Arten noch viel länger. Auch hierbei ist meines Erachtens zu berücksichtigen, daß die Bedingungen doch ganz außergewöhnliche sind: denn auch bei diesem Durchmesser müssen die Geißelbewegungen in der Kapillare schon sehr behindert und die Reibung, infolge der Adhäsion der Lösung an der Kapillarwand, eine besonders große sein. Innerhalb eines porösen Filters liegen die Verhältnisse nicht so ungünstig für die Bakterien, weil hier die entsprechend engen Poren nur sehr kurze Verbindungsstrecken weiterer Räume darstellen. Und zweitens muß die Durchschnittsgeschwindigkeit in einem so langen Zeitraum eine viel geringere sein, als sie auf kürzeren Strecken ist, weil die Bakterienindividuen wohl kaum dauernd sich vorwärts bewegen können, sondern höchstwahrscheinlich Zeiten lebhafter Eigenbewegung mit solchen der Ruhe und der vorwiegenden Assimilation und Reproduktion wechseln.

Dann hat Hofstädter auch den Einfluß von Druck untersucht. Er verband ebenfalls zwei Gefäße durch eine einzelne Kapillare und stellte das die Bakterien enthaltende Gefäß unter Druck. Bei Wasserleitungsdruck (3 Atm.) waren die Ergebnisse genau die gleichen wie beim spontanen Eindringen; erst bei außerordentlich hohem Druck (50 bis 100 Atm. durch eine hydraulische Presse erzeugt) gelang es, die Bakterien durch engere Kapillaren zu pressen wie vorher, Bact. prodigiosum sogar durch eine $0 \cdot 6 \mu$ dicke, die also seinen Durchmesser kaum übertraf. Auch traf nun das erwartete Ergebnis ein, daß die Größe der Bakterien den vorwiegenden Einfluß hatte. Daraus, daß Hofstädter nur bei so außerordentlich großen Drucken diesen Erfolg beobachtete, darf man meines Erachtens nicht schließen, daß die bei der Benutzung der porösen Filter tatsächlich an-



gewandten Druckunterschiede nun gar nicht imstande seien, den Durchtritt der Bakterien durch enge Poren zu befördern. Hofstädter hat auch hier verhältnismäßig ungeheuer lange engste Kapillaren angewandt; in ihnen ist die Reibung so stark, daß die Strömung, auch bei 3 Atm. Druck, nur eine minimale gewesen sein kann. Es ist daher verständlich, daß sie nicht verhindern konnte, daß ein eigenbewegliches Prodigiosumstäbchen, das mit seinen Geißeln gegen die Peripherie des Kapillarendes anschlug, sich eben dadurch von diesem wieder entfernt. Innerhalb der porösen Filter ist jedenfalls auch bei geringeren Druckunterschieden die Strömung eine lebhaftere und wird also wohl Bakterien in Kanäle mit trichterförmigem Eingang hineintragen können, in die sie nach Hofstädters Beobachtungen spontan nicht eindringen würden.

Wir werden also auf Grund dieser Untersuchung wohl annehmen dürfen, daß die „wirksame Porengröße" einer bakteriendichten Filterplatte etwa zwischen $^1/_2$ und $2\,\mu$ liegt. Die „wirksame Porengröße" möchte ich dabei als den engsten Durchmesser definieren, der sich in jedem der außerordentlich vielen vorhandenen Porengänge mindestens an einer Stelle findet, sie wird, wenn wir gleichmäßig an Dicke zunehmende Schichten einer und derselben Masse betrachten, erst rascher, dann langsamer kleiner werden. Daß nun solche Filter, die sich beim Durchpressen als bakteriendicht erweisen, doch von Bakterien durchwachsen werden, beruht vermutlich darauf, daß in der stagnierenden Nährflüssigkeit die Keime große hin und her führende Umwege einschlagen können, durch die jene engsten Stellen, die die annähernd geraden Verbindungswege beider Oberflächen sperren, umgangen werden können. Während einer Filtration ist dazu vermutlich die Zeit zu kurz und außerdem wohl auch die Strömung hinderlich, da die Flüssigkeit, die auch durch die engsten Poren fließt, nicht in diesem Sinne abgelenkt wird.

B. Adsorption.

Ich habe bisher absichtlich nur die grobmechanischen Bedingungen bei der Filtration betrachtet. Es spielen aber bei ihr auch noch andere Bedingungen, nämlich die Molekularkräfte eine Rolle, die mit einem älteren Ausdruck als Flächenattraktion, mit einem moderneren als Adsorption bezeichnet werden. Daß gerade Ton, aus welchem die erprobten porösen Filter ja alle zum großen Teil bestehen, das Adsorptionsphänomen in hohem Grade zeigt, und zwar sowohl indem er Teilchen der feinsten Suspensionen, die man als kolloidale Lösungen bezeichnet, an seiner Oberfläche ausfällt, als auch, indem seine Partikelchen andere gröbere Substanzteilchen umhüllen, ist allgemein bekannt. Und auch im vorstehenden



war bei der Gentianaviolettfärbung der Filter wie des Kaolin- und Kieselgurpulvers Anlaß, eine solche Adsorptionserscheinung zu erwähnen. Es wurde dort auch bemerkt, daß die Berkefeldmasse im höchsten Maße diese Fähigkeit besitzt.

Es fragt sich nun, welche Rolle diese Kräfte für das Zurückhalten der Bakterien in den Filtern haben. Es ist denkbar, daß Bakterien in Kanälen stecken bleiben, deren Durchmesser den ihren beträchtlich übertrifft, weil sie in denselben der einen Wand so genähert werden, daß sie durch Molekularattraktion haften, festkleben. Solange es aber wahrscheinlich ist, daß in den Filtern die weiteren Hohlräume nur durch engere Poren verbunden sind, die den Hofstädterschen Glaskapillaren in ihrer lichten Weite entsprechen, ist diese Annahme nicht notwendig. Denn zwischen lebenden Bakterien und Glas besteht keine wirksame Attraktion, wie man sich an jedem hängenden Tropfen überzeugen kann; hier werden die Bakterien öfters in der Oberflächenschicht des Tropfens, fast niemals an der Glaswand fixiert. Auch Hofstädters Beobachtungen scheinen mir das zu bestätigen. Das könnte aber für die Filtersubstanzen anders sein. Ich versuchte folgendermaßen einen Einblick darin zu gewinnen. In durchaus gleichartige, noch nicht zu alte und ganz gleichmäßig getrübte Kulturen von Spir. parvum brachte ich gleiche Volumina von gepulvertem Kaolin, Asbest oder Kieselgur, eine vierte Probe bildete die Kontrolle. Nach wiederholtem Umschütteln und spontanem Absitzen oder auch nach Zentrifugieren wurden die Proben mit der Kontrolle bei wechselnder Beleuchtung verglichen. Dabei zeigte sich nur in den mit Kieselgur behandelten Proben wiederholt eine deutliche Aufhellung. Das betreffende Kieselgurpulver war aber nicht völlig rein, sondern enthielt lösliche Salze. Als mit reinem, geschlämmtem Kieselgur der Versuch wiederholt wurde, trat ebensowenig eine merkliche Aufhellung ein als in den Proben mit Kaolin oder Asbestpulver. Die vorher beobachtete Aufhellung kann also auf einer Ausfällung der Spirillen durch die Salze beruht haben und es ist keine sichere Aufklärung gewonnen worden für die relativ vortreffliche Wirkung der Berkefeldmasse. Zeigte sie sich doch in einem Versuch bei gleicher Schichtdicke mehr als 6 mal so durchlässig als Chamberland B (also etwa 10 mal so durchlässig als die Berliner Masse) für destilliertes Wasser, während sie im allgemeinen in einer doppelt so dicken Schicht Spir. parvum und andere Bakterien ebensogut zurückhielt als diese beiden Massen in der einfachen. Wie nun das Virus der Geflügelpest sich gegenüber der Flächenattraktion der Filtersubstanzen verhält, wissen wir nicht; es ist nur durch die Arbeit von Ruß (23) bekannt, daß es sich aus dem Serum durch Ausschütteln mit roten Blutkörperchen zum allergrößten Teil entfernen läßt, wie der Autor annimmt



durch Adsorption, weil die Bindung schon in 20′ und auch mit Säugetierblut eintrete, so daß ein Einwandern in die Blutkörperchen nicht anzunehmen sei. Es können aber die Blutkörperchen doch besondere Bindungskraft besitzen und es ist Anlaß, ähnliche Versuche mit den Filtersubstanzen anzustellen. Ließe sich eine Adsorptionswirkung feststellen, so wäre damit eine Erklärung gegeben für die Beobachtung, daß zuweilen (und besonders in den Berkefeldfiltern) das Hühnerpestvirus in anscheinend höherem Grade zurückgehalten wird als Spir. parvum, während doch die anderen Versuche seine geringeren Dimensionen außer Frage stellen.[1]

Ich habe nur einen Versuch zur Beantwortung dieser Frage gemacht, der aber kein verwertbares Ergebnis gehabt hat.

Versuch vom 27. II. 07.

Das Blut eines 43 Stunden nach der Impfung eingegangenen Huhnes wurde etwa 1 Stunde nach dem Tode noch flüssig mit sterilen Pipetten entnommen und in mehreren Portionen mit etwa doppelt so großen Mengen einer Lösung von 0·7 Proz. Chlornatrium und 1 Proz. Natrium citricum gemischt und 48 Stunden im Eisschrank sedimentiert. Dann wurde das fast klare verdünnte Serum der vier Proben abpipettiert, gemischt und durch mäßiges Zentrifugieren völlig geklärt.

Das klare, auf das dreifache verdünnte Serum wurde in zwei gleiche Portionen von je 6^{ccm} geteilt, die eine mit 2^{grm} Kaolin geschüttelt und $1^1/_2$ Stunden bei Zimmertemperatur digeriert. Dann wurden beide Proben in einer elektrischen Zentrifuge (3700 Umdrehungen in der Minute) 15′ zentrifugiert bis zur völligen Abscheidung des Kaolins. In die Kontrolle wurde hierbei der Wattebausch hineingeschleudert, so daß also vielleicht eine Adsorption an Watte eintreten konnte.

Von dem Blutkörperchensediment wurde 1^{ccm} dreimal mit der zehnfachen Menge physiologischer NaCl-Lösung aufgeschwemmt und wieder ausgeschleudert (nicht über 1000 Umdrehungen der Zentrifuge) und so gewaschen.

Dann wurden durch wiederholte Verdünnung von $0·1^{ccm}$ mit 10^{ccm} 0·85 Proz. Kochsalzlösung einander entsprechend starke Verdünnungen bereitet:

[1] Bei meinen Versuchen mit Filtration durch Berkefeldmasse fehlen leider die Kontrollimpfungen, aus denen sich der Gehalt an Virus und an Spir. parvum vor der Filtration genauer bestimmen ließe. Da jeder solche Versuch mit den Kontrollen eine Reihe von Hühnern erfordert, habe ich von einer Wiederholung derselben abgesehen.



1. von den gewaschenen Blutkörperchen,
2. von dem Kaolinsediment,
3. von dem über dem Kaolin stehenden klaren Serum,
4. von dem ohne Kaolin zentrifugierten Serum.

Acht Hühner wurden gleichzeitig geimpft und zwar mit folgenden, auf das ursprüngliche Blutgewicht umgerechneten Mengen:

I. Mit Blutkörperchen:
= $^1/_{50000}$ mg Nr. 1: + nach 60 Stunden.

II. Mit Kaolinsediment:
= $^1/_{1000}$ mg Nr. 2: + nach 10 Tagen,
= $^1/_{10000}$ mg Nr. 3: nach 6 Tagen erkrankt, aber erst nach 4 Wochen eingegangen.

III. Mit Serum nach Digestion mit Kaolin:
= $^1/_{100}$ mg Nr. 4: vorübergehende Krankheitszeichen, (8 Wochen später tödlich mit Hühnerpest infiziert),
= $^1/_{1000}$ mg Nr. 5: + nach $5^1/_2$ Tagen.

IV. Kontrollen, klares, nur stark zentrifugiertes Serum:
= $^1/_{100}$ mg Nr. 6: gesund geblieben (13 Tage später tödlich mit Hühnerpest infiziert),
= $^1/_{1000}$ mg Nr. 7: gesund geblieben,
= $^1/_{10000}$ mg Nr. 8: gesund geblieben.

Da die Kontrolltiere entgegen der Erwartung alle gesund blieben und auch bei den erkrankten Tieren die Erscheinungen unregelmäßige waren (die zehnfach größeren Dosen wirkten nicht wesentlich stärker oder sogar schwächer), so ist nicht zu entscheiden, ob das Virus durch die Digestion mit Kaolin beeinflußt wurde. Es ergibt sich einzig in Bestätigung der Angaben von **Ruß**, daß die gewaschenen Blutkörperchen mehr Virus enthalten als das klare Serum.

Die porösen Filter haben eine unzweifelhafte Adsorptionswirkung auf kolloidale Substanzen, die durch sie hindurch filtriert werden. Es ist seit langem bekannt, daß Eiweißlösungen nach einer solchen Filtration schwächer konzentriert sind als vorher. Da nun doch durch Beijerinck die Frage aufgeworfen ist, ob das filtrierbare Virus überhaupt ein geformter Körper im gemeinen Sinne oder ein gelöster sei (wobei Beijerinck gewiß die kolloidalen Körper als lösliche ansieht) und nach meinen Filtrationsversuchen auch das Hühnerpestvirus durch kein poröses Filter jedesmal



vollkommen zurückgehalten wird, schien es mir wichtig, festzustellen, in welchem Maße Eiweiß durch die verwendeten Filter zurückgehalten wird.

Zur Eiweißbestimmung wählte ich die optische Methode durch Messung des Brechungsindexes. Ihre Brauchbarkeit für genaue Eiweißbestimmungen und klinische Zwecke ist am ausführlichsten von Emil Reiß (14) nachgewiesen und das Verfahren ausgearbeitet worden. Für meine Zwecke hatte sie, abgesehen von der einfachen Ausführung, den besonderen Vorteil, daß nur das gelöste und nicht etwa ausgeflocktes Eiweiß bestimmt wird. Da letzteres selbstverständlich durch die Filter mechanisch zurückgehalten wird, hätte bei einem Fällungsverfahren sich immer die Frage stellen lassen, ob das verschwundene Eiweiß auch wirklich adsorbiert worden sei.

Leider stand mir das neue Zeißsche Refraktometer, mit dem Reiss gearbeitet und das er zur Verwendung kleinster Flüssigkeitsproben adaptiert hat, nicht zur Verfügung. Ich konnte ein älteres, dem physikalisch-chemischen Institut zu Göttingen gehöriges Differentialrefraktometer nach Abbe benutzen, das zwar außerordentlich empfindlich ist, aber große Flüssigkeitsmengen zur Füllung erfordert, und zwar, da mehrfache Füllung mit der gleichen Lösung nötig war, um konstante Werte zu erhalten, annähernd 100 ccm für jede zuverlässige Ablesung. Es war ausgeschlossen, mit den kleinen Filterplatten so große Filtratmengen aus einigermaßen konzentrierten Eiweißlösungen zu erhalten; sehr stark verdünnte Eiweißlösungen aber ergaben natürlich so geringe Ausschläge, daß die zu erwartenden Ergebnisse sich den Ablesungsfehlern näherten. Ich mußte deshalb darauf verzichten, dieselben Filterplatten, die sich als am dichtesten für das Hühnerpestvirus erwiesen hatten, zu diesen Versuchen zu benutzen und wieder Berkefeld-Nordenfeldtkerzen und das große Filter des Reichelapparates verwenden.

Als Eiweißlösung verwendete ich frisches Hühnereiweiß, das leicht geschlagen, mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zur Klärung durch grobes Papier oder Watte filtriert war. Die eine Abteilung des Differentialrefraktometers wurde mit physiologischer Kochsalzlösung gefüllt; wurden nun in die andere in verschiedenem Maße mit derselben Kochsalzlösung verdünnte Eiweißlösungen eingefüllt, so war der Grad der Skalenverschiebung dem Eiweißgehalt vollkommen proportional. Da eine Änderung im Salzgehalt bei den Filtraten nicht zu erwarten war, so ließ sich durch den Vergleich mit der Stammlösung der Eiweißverlust unmittelbar bestimmen. Ganz entsprechende Versuche wurden dann auch mit Lösungen von Wittes Pepton und Verdünnungen von Rinderserum angestellt.



Die Ergebnisse sind folgende:

1. Versuch: Zehnfach verdünntes Hühnereiweiß, durch eine 10 mm dicke Kerze aus dichter Berkefeldmasse (in früheren Versuchen für Spir. parvum noch durchlässig) mit der Wasserstrahlpumpe durchgesaugt.

In 6 Stunden 100 ccm in zwei Portionen gewonnen.

1. Nichtfiltrierte Portion, 2. Füllung des Apparates:
   Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . . 9·0
2. Filtrat. 1. Portion. (Nur einmal, ohne Ausspülen des Apparates nach Ablaufen der vorigen Lösung gefüllt):
   Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . 8·0
3. Filtrat. 2. Portion. (Bei zweiter Füllung des Apparates):
   Wie oben . . . . 4·4
4. Nichtfiltrierte Portion. (Nur eine Füllung) . . . . 8·7

2. Versuch: Fünffach verdünntes Hühnereiweiß, durch eine 5 mm dicke Kerze aus durchlässiger Berkefeldmasse durchgesaugt.

In $6^1/_2$ Stunden etwa 70 ccm in zwei Portionen gewonnen.

1. Nichtfiltrierte Portion, 2. Füllung:
   Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . 18·2
2. Filtrat. 1. Portion. 1. Füllung:
   Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . 16·0
3. Filtrat. 2. Füllung, teils erste, teils 2. Portion. . . 10·0
4. Filtrat bei Nachfüllen des Restes der 2. Portion . . 9·8

3. Versuch: Zehnfach verdünntes Hühnereiweiß, durch ein großes Steingutfilter des Reichelapparates (nach einem Versuch im Sommer 1905 sowohl für Spir. parvum wie für das Virus dicht) gesaugt.

In 4 Stunden etwa 100 ccm gewonnen.

1. Nichtfiltrierte Portion.
   1. Füllung: Skalenverschiebung gegenüb. Kochsalzlösung 7·5
   3. „ : „ „ „ 8·2
2. Filtrat.
   4. Füllung: „ „ „ 1·2
3. Nichtfiltrierte Portion.
   Nur eine Füllung: Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . . 7·5

Aus diesen Beobachtungen folgt, daß das dünnere Berkefeldfilter nach einiger Zeit der Filtration $^2/_5$, das dickere $^1/_2$ des Eiweißes aus der filtrierenden Lösung fortnahm. In den Anfangsportionen scheint der Verlust wesentlich geringer zu sein, doch konnte das der geringen Menge wegen nicht genau bestimmt werden. Das sehr dichte Filter des Maassenapparates hielt im ganzen sogar $^5/_6$ des Eiweißes zurück.



Alle drei Filter zeigten sich am Schlusse der Filtration von einer deutlich zu fühlenden festhaftenden Eiweißschicht überzogen; es ist unzweifelhaft, daß diese Schicht wesentlich dazu beiträgt, die späteren Filtratportionen immer eiweißärmer zu machen, da die Kolloide selbst am allermeisten kolloidale Teilchen zu adsorbieren vermögen. Bei der Filtration von Eiweiß durch grobes Filterpapier, auch wenn sie ebenso langsam erfolgt und das Filtrat durchaus klar ist, ist ein Unterschied zwischen den ersten und den späteren Portionen nicht vorhanden.

Ein solcher Unterschied fehlt aber auch bei den dichtesten Filtern, wenn die Eiweißlösung schon vor der Filtration stark verdünnt wird, wie folgender Versuch lehrt:

4. Versuch: Eine den vorigen ganz entsprechende Eiweißlösung wird bis auf das 50 fache mit Kochsalzlösung verdünnt und durch das wiederholt gebrauchte Steingutfilter des Reichelapparates filtriert.

In $3^1/_2$ Stunden etwa 100 ccm gewonnen.

1. Nichtfiltrierte Portion, Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung, Mittelwert von vier Füllungen . . .	1·2
2. Filtrat, Mittelwert von drei Füllungen	1·2

Es ist also kein Eiweiß aus einer 50 fach verdünnten Hühnereiweißlösung in demselben Filter zurückgehalten worden, das von einer nur 10 fach verdünnten Lösung nur 16 Prozent passieren ließ.

Mit Wittes Pepton wurden fünf Versuche angestellt. Eine 4 prozentige und eine 3 prozentige Lösung wurden durch dichte, 10 mm dicke und durch durchlässigere, nur 5 mm dicke Berkefeldkerzen filtriert, und zwar einmal durch die bei dem 1. und 2. Versuch schon gebrauchten, einmal durch noch nicht mit Eiweiß benutzte Kerzen. In den vier Versuchen blieb die Refraktion völlig unvermindert, es wurde kein Pepton (richtiger Albumose) adsorbiert.

Anders dagegen verlief der folgende Versuch mit dem Steingutfilter des Reichelapparates (nach der Eiweißfiltration, oben Versuch 3, mechanisch gereinigt, mehrmals mit Leitungs- und mit destilliertem Wasser durchspült und bei 100° getrocknet):

9. Versuch: In 8 Stunden kräftigsten Saugens (fast 1 Atm. Druckdifferenz) etwa 100 ccm aus 4 prozentiger Lösung von Wittes Pepton in 0·85 prozentiger Kochsalzlösung filtriert.

1. Skalenverschiebung der 4 prozentigen Peptonlösung unfiltriert, Mittelwert	28·0
2. Skalenverschiebung des Filtrates: 2. Füllung.	15·2

Der Peptongehalt des Filtrates ist also beinahe um die Hälfte, 46 Prozent, geringer.

Das Rinderserum zu diesen Versuchen wurde etwas blutig gefärbt vom Blutkuchen abgehebert, mit dem gleichen Volum 0·85 prozentiger Kochsalzlösung verdünnt und durch Zentrifugieren klar (kaum opaleszierend) und bernsteinfarben erhalten.

Vier Filtrationsversuche wurden mit verschiedenartigen Berkefeldkerzen und Verdünnungen, die von $^1/_2$ bis $^1/_{20}$ variierten, vorgenommen. Die Abnahme der Refraktion in den Filtraten ist dabei so gering, daß sie teils in die Fehlergrenzen der Ablesung fällt, teils sich durch Wassergehalt der Filterkörper erklären läßt, denn diese waren in diesen Versuchen vorher nicht bei 100° getrocknet worden; darauf deutet besonders der Umstand, daß im Gegensatz zu den ersten Eiweißfiltrationsversuchen die zweiten Filtratportionen wieder höhere Refraktion zeigten als die ersten Portionen.

Ein sehr ausgesprochen positives Ergebnis hatte dagegen wieder der

14. **Versuch** mit dem schon mehrfach gebrauchten Reichelfilter, gereinigt und getrocknet wie im 9. Versuch; 5 fach verdünntes Rinderserum. In 7 Stunden etwa 100 ^{ccm} gewonnen.

1. Nichtfiltrierte Portion, 3. Füllung, Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . . 12·3
2. Filtrat, 3. Füllung, Skalenverschiebung gegenüber Kochsalzlösung . . . . 1·0

Der Eiweißgehalt hat sich also bei der Filtration auf $^1/_{12}$, auf 8 Prozent, vermindert.

Das Ergebnis dieser Versuche ist also, daß die Kieselgurfilter Peptonlösungen und klares Serum (auch wenig, nur auf das Doppelte, verdünntes) ohne merklichen Verlust passieren lassen und nur von ziemlich konzentrierten, etwas fadenziehenden Lösungen von genuinem Hühnereiweiß beträchtliche Mengen zurückhalten; dabei überzieht sich ihre Oberfläche mit einer fühlbaren Eiweißschicht. Daß dann diese Schicht selbst viel weiteres Eiweiß zurückhält, zeigt der Verlauf der Filtration, indem die späteren Filtratportionen eiweißärmer werden, obgleich die zu filtrierende Flüssigkeit an Eiweiß reicher wird; das stimmt mit den Erfahrungen über die Beziehungen der Kolloidteilchen zueinander überein.

Das Steingutfilter des Reichelapparates, das sich auch gegenüber Bakterien und dem Hühnerpestvirus als völlig dicht erwiesen hatte, verhielt sich wesentlich anders: es hielt nicht nur vom Hühnereiweiß den größten Teil zurück, sondern auch ebenso von dem Blutserum und sogar von der Pepton- (d. h. Albumosen-)lösung beinahe die Hälfte; dagegen ließ es eine stark verdünnte Eiweißlösung ohne Änderung ihrer Konzentration passieren, was an den vielleicht vorhandenen Einfluß der Kon-



zentration auf den Durchtritt von Hühnerpestvirus erinnert. Es ist aber die Frage, ob dieses Filter an und für sich diese Fähigkeit der Adsorption besitzt oder ob es sie nur nach der wiederholten Filtration von eiweißhaltigen Flüssigkeiten erlangt hat; denn durch seine Form wird eine zuverlässige mechanische Reinigung der filtrierenden (röhrenförmigen) Fläche verhindert, so daß diese bei dem benutzten Exemplar vielleicht dauernd mit einer Kolloidschicht überzogen ist.

Wir wissen aus vielfältigen Erfahrungen über die Wirksamkeit der großen und verhältnismäßig groben praktisch verwendeten Filter, daß solche Kolloidschichten auch für die Zurückhaltung größerer Partikelchen, und insbesondere von Bakterien, von Bedeutung sind; die meisten der praktisch verwendeten Filter wirken ja erst wirklich keimvermindernd, wenn sich auf ihnen eine Kolloide enthaltende Schlammschicht gebildet hat. Da es sich bei den Virusfiltrationen immer um eiweißhaltige Flüssigkeiten handelt, kann also sehr wohl auch die Beziehung statthaben, daß zwischen der Filtersubstanz und den lebenden Keimen keine wesentliche Attraktion besteht, daß aber Eiweiß an der Filtersubstanz adsorbiert wird und dadurch erstlich rein mechanisch die Kanäle noch weiter verengert und zweitens auch die Molekularattraktion für Bakterien und andere Mikroorganismen erhöht wird.

Ein Urteil über die Adsorptionswirkung der Filtersubstanzen auf Eiweiß versuchte ich noch durch folgende Versuche zu gewinnen:

15. Versuch: 10fach mit Kochsalzlösung verdünnte klare Eiereiweißlösung (wie im 1. Versuch) wurde in vier gleiche Portionen von je 150 ccm geteilt, und zu drei Proben je 15 grm von

Kaolin
Asbest
Kieselgur

zugesetzt. Nach wiederholtem Umschütteln und 16stündigem Stehen bei Zimmertemperatur wurden alle vier Proben je $^1/_4$ Stunde mit der elektrischen Zentrifuge ausgeschleudert (die höchste Umdrehungszahl, 3700, war nötig zur völligen Klärung der Kaolinprobe) und von allen vier Proben je 100 ccm klarer Flüssigkeit abgehebert; auch von der Kontrolle wurde nur ebensoviel der obenstehenden Lösung genommen.

Dann wurde in allen vier zentrifugierten Proben die Refraktion gegenüber Kochsalzlösung bestimmt und ergab:

1. Ohne Zusatz zentrifugierte Probe:
   3. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 7·3
2. Mit Asbest:
   2. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 7·1

3. Mit Kaolin:
   2. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 6·5
4. Mit Kieselgur:
   3. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 9·2

Die Zunahme der Refraktion in der Kieselgurprobe konnte nur auf einer Zunahme der gelösten Stoffe in dieser Flüssigkeit beruhen. Es wurde deshalb noch folgender Kontrollversuch angestellt: in je 150 ccm destillierten Wassers wurden je 15 grm der drei Pulver eingerührt, unter wiederholtem Schütteln 24 Stunden digeriert, mehrere Tage sedimentiert und dann durch gehärtete Filter filtriert. Das Filtrat von Kaolin, das trüb durchlief, wurde nicht weiter untersucht. Refraktionsbestimmungen der anderen Proben gegenüber destilliertem Wasser ergaben:

1. Destilliertes Wasser:
   Skalenverschiebung . . . . 0·0
2. Kieselgurflüssigkeit:
   3. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 2·3
3. Asbestflüssigkeit:
   2. Füllung. Skalenverschiebung . . . . 0·0

Die aus Kieselgur in Lösung gegangenen Stoffe als Kochsalz aus der Refraktion berechnet, entsprechen etwa einer 0·25 prozentigen Lösung.

Verwendet man den hier gefundenen Wert von 2·3 Skalenverschiebung als Korrektur des im Hauptversuch nach Kieselgurbehandlung gemessenen Wertes, so ergibt sich eine Verminderung der durch Eiweiß bewirkten Refraktion von 7·3 auf 6·9, d. h. der Eiweißgehalt der Lösung wurde vermindert durch Digestion mit 10 Prozent:

Asbest	um	2·74	Prozent.
Kaolin	„	11	„
Kieselgur	„	5·5	„

Es zeigt sich also, daß reines Kaolin und Kieselgur nicht unbeträchtliche Eiweißmengen aus der Lösung zu adsorbieren vermögen. Feinporige Filter aus diesen Substanzen werden sich also bei der Filtration eiweißhaltiger Flüssigkeiten mit der Zeit immer mit einer zusammenhängenden Eiweißschicht überziehen; in welchem Maße und welcher Zeit das geschieht, wird natürlich von der Konzentration und von der Art des gelösten Eiweißes abhängen. Welchen Einfluß diese Eiweißadsorption auf die Filtration von Bakterien und anderen mikroskopischen oder submikroskopischen Teilchen hat, darüber können wir nur sagen, daß sie gewiß nicht den Durchtritt erleichtert. Wahrscheinlich sind diese, in den einzelnen Versuchen wechselnden Bedingungen eine wesentliche Ursache des unregelmäßigen Ausfalls der Filtrationsversuche mit Spirillum parvum und Hühnerpestvirus.

Diese Adsorption des Eiweißes, die sich auch mit Pulver nachweisen läßt, erscheint ausreichend zur Erklärung des Eiweißverlustes bei der Filtration; dieser aber ist nur quantitativ verschieden von der Verminderung des Hühnerpestvirus. Freilich ist dieser Unterschied noch groß genug, das Verhältnis ist etwa wie 1 : 1000.

Um eine untere Größengrenze für die Viruspartikelchen festzustellen, wird es sich darum handeln, kolloidale Lösungen oder feinste Suspensionen (beide Ausdrücke sind nicht verschieden zu definieren) zu finden, die diese Lücke ausfüllen und sich in ähnlichem Maße wie das Virus zurückhalten lassen. Zur Kontrolle aber wird festgestellt werden müssen, in welchem Maße sie und das Virus von dem Filtermateriale adsorbiert werden, wenn die einfach mechanische Wirkung der Porengröße fortfällt und welche Wirkung die gleichzeitige Adsorption von Eiweiß auf ihre Filtrierbarkeit hat.

Ich werde die Untersuchungen in dieser Richtung fortsetzen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Bechhold, *Zeitschr. f. Chemie u. Ind. d. Kolloide.* 1907. II. Jahrg. H. 1.

2. Beijerinck, Bemerkungen zu dem Aufsatze des Hrn. Iwanowsky: Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1899. II. Bd. V. S. 310.

3. Centanni, Die Vogelpest. *Ebenda.* 1902. I. Origin. Bd. XXXI. S. 145 und 182.

4. Cramer und Hecht, *Handbuch der chem. Technologie.* Bd. III. 2. Gr. Tonwarenindustrie. Bearb. von Keil. 1907. 3. Aufl.

5. E. v. Esmarch, Über kleinste Bakterien u. das Durchwachsen von Filtern. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1902. I. Orig. Bd. XXXII. S. 561.

6. L. Heim, Über Asbestfilter. *Ebenda.* 1906. I. Ref. Bd. XXXVIII. Anh. S. 52.

7. M. Hertel, Über Geflügelcholera und Hühnerpest. *Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1904. Bd. XX. S. 453.

8. Hofstädter, Über das Eindringen von Bakterien in feinste Kapillaren. *Archiv für Hygiene.* 1905. Bd. LIII. S. 205.

9. Künnemann, Beobachtungen über die Vogelpest. *Deutsche tierärztliche Wochenschrift.* 1902. S. 413.

10. Lode und Gruber, Bakteriolog. Studien über die Ätiologie usw. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1901. I. Bd. XXX. S. 593.

11. Maggiora u. Valenti, Über eine Seuche von exsudat. Typhus bei Hühnern. *Diese Zeitschrift.* 1903. Bd. XLII. S. 185.

12. Dieselben, Über den Virus usw. *Ebenda.* 1904. Bd. XLVIII. S. 280.

13. Ostertag und Wolffhügel, Untersuchungen über die Hühnerpest usw. *Monatsh. f. prakt. Tierheilkunde.* 1903. Bd. XIV. S. 49.

14. E. Reiss, Eine neue Methode der quantitativen Eiweißbestimmung. *Archiv f. exper. Path. u. Pharm.* 1904. Bd. LI. S. 18.

15. W. Rosenthal, Über Beziehungen zwischen Hühnerpest u. Lyssa. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1905. I. Orig. Bd. XL. S. 204.

16. Derselbe, Beobachtungen an Hühnerblut usw. *Biolog. Centralblatt.* 1906. Bd. XXVI. S. 697.

17. Derselbe, Filtrierapparat zur Gewinnung usw. *Centralbl. f. Bakteriologie.* 1907. I. Orig. Bd. XLV. S. 563.

18. V. K. Russ, Beobachtungen über den Virus der Hühnerpest. *Archiv für Hygiene.* 1906. Bd. LIX. S. 286.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Jena.]
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. A. Gärtner.)

Typhusbazillen in Brunnenwässern ohne ätiologische Bedeutung.

Von

Assistenzarzt Dr. **Fr. Konrich,**
kommandiert zum Institut.

Bei den vielen und verschiedenartigen Wasseruntersuchungen, die gerade dem hiesigen hygienischen Institut zugewiesen werden, treffen wir zuweilen auf eigenartige Erscheinungen. Man möge mir gestatten, hier über zwei Fälle zu berichten, welche der Abteilung: Untersuchungsstelle zur Ermittelung infektiöser Krankheiten zugingen. Es handelt sich um den Nachweis von Typhusbazillen in zwei Brunnenwässern, wo der Typhus durch das infizierte Wasser nicht verbreitet wurde.

Die von mir in Anwendung gezogene Methode des Typhusnachweises im Wasser ist die Fällungsmethode, wie sie im hiesigen Institut von O. Müller[1] ausgearbeitet und als recht brauchbar befunden worden ist. Sie besteht in folgendem: 3 oder mehr Liter, im Notfall auch weniger, des zu verarbeitenden Wassers werden in einem hohen, sterilen Glaszylinder mit 5 ccm bzw. einer entsprechenden Menge Liquor ferri oxychlorati versetzt. Die Flüssigkeit wird mit einem sterilen Glasstab umgerührt, wobei sich sehr schnell feinste braune Flöckchen bilden, und darauf an ruhigem Orte stehen gelassen. Die Flocken werden größer, schließen sich zusammen und sinken ziemlich schnell zu Boden. Nach $^1/_2$ bis 1 Stunde hat sich ein dicker, wolkiger Bodensatz abgelagert. Man dekantiert oder

[1] *Diese Zeitschrift.* 1905. Bd. LI.



besser noch hebert die klare Flüssigkeit ab und gießt den geringen Flüssigkeitsrest mit dem Niederschlage auf ein steriles Faltenfilter, das etwa einen Durchmesser von 15 cm hat. Das Wasser läuft fast klar durch, und auf dem Filter bleibt der Niederschlag in Form eines wenig feuchten, feinen, braunen Schlammes zurück.

Gelegentlich kommt es vor, daß die Hauptmenge des Niederschlages in der Filterspitze einen kleinen Wasserrest nicht abgeben will, der beim weiteren Verarbeiten stören würde. Man kann dem leicht abhelfen, indem man das Filter aus dem Trichter herausnimmt und mit der Rückseite auf dickes, steriles Fließpapier legt; dann wird das überschüssige Wasser schnell abgesogen.

Man breitet das Filter mit seiner niederschlagfreien Seite vorsichtig auf dem mittels Wattebausch und Alkohol sorgfältig gesäuberten und sterilisierten Deckel oder Boden einer Kochschen Schale aus und bewirkt leicht durch vorsichtiges Ziehen an seinem Rande, daß es dem Glase überall glatt anliegt und die Faltenkniffe nur noch als helle Linien in der braunen Decke des Niederschlages sich abzeichnen. Danach schabt man mit sterilisiertem, weich federndem Spatel den gesamten Niederschlag zusammen, dessen Menge bei Verarbeitung von 3 Litern Wasser etwa reichlich der Größe einer Haselnuß entspricht, wofern das Wasser nicht ganz besonders arm an Erdalkalien ist. Die gewöhnlichen Quell- und Brunnenwässer enthalten jedoch allermeistens genügend Kalk- und Magnesiumsalze, um einen ausreichenden Niederschlag von etwa der bezeichneten Menge zu ergeben. Anderen Falles ist das Wasser vor dem Zusatz des Eisenoxychlorids bzw. unmittelbar danach, wenn man das Ausbleiben der Flöckchenbildung bemerkt, zu alkalisieren, um eine genügend starke und schnelle Bildung des Niederschlages zu erzielen, die ja das Wesentliche des ganzen Verfahrens darstellt.

Der gewonnene Niederschlag, der die Hauptmenge der Keime enthält, wird zu Oberflächenausstrichen benutzt. Wir verwenden bei Typhusuntersuchungen „Drigalski"- und „Endo"-Platten parallel: eine Original- und zwei Verdünnungsplatten. Ein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Ergebnisses beider Nährsubstrate hat sich bisher nicht herausgestellt. Doch ist die Arbeit mit dem Fuchsinboden bei künstlichem Lichte erheblich leichter und bequemer, wie auch seine Herstellung billiger und weniger mühsam. Auf je eine Originalplatte kommt ungefähr soviel Niederschlag, als der Größe einer Erbse entspricht. Nimmt man mehr, so verschmiert man die Platten zu stark; es liegen dem Nährboden dann breite Schlieren des Niederschlages auf, in denen das Wachstum der aufgegangenen Keime merklich geringer ist, als an den Stellen, wo das Nährmedium nur Spuren davon enthält. Eine gewisse Wachstums-




behinderung wird also durch das Eisenoxydhydrat bewirkt. Es ist besonders darauf zu achten, daß die Verreibung des Niederschlages gründlich und längere Zeit hindurch vorgenommen wird. Man läßt die Platten vor dem Verreiben gut antrocknen; der Niederschlag enthält hinlänglich Feuchtigkeit, um seine Verteilung trotzdem bequem zu ermöglichen, und man bringt auf diese Weise die vorhandenen Keime in möglichst innige Berührung mit dem Nährboden, hat also die günstigsten Aussichten, selbst vereinzelte Typhuskeime zur Entwicklung zu bringen.

Die so beschickten Platten — bei der angeführten Niederschlagsmenge von 3 Litern Wasser gewöhnlich zusammen 12 Endo- und Drigalskiplatten — kommen in den Thermostaten von 37°, worauf nach 18 bis 24 Stunden die verdächtig erscheinenden Kolonien weiter verfolgt werden.

Ich habe die Methode Klingers[1] über die Bereitung des Endoschen Nährbodens für unsere Zwecke etwas geändert. Klinger gibt an, daß sich die Typhuskolonien auf einem Fuchsinnährboden am besten ermitteln lassen, der, unbeimpft, im auffallenden Lichte eine leichte Rosafärbung zeigt, im durchfallenden Lichte farblos erscheint. Mir ist aber aufgefallen, daß ein solches Nährsubstrat recht oft nach dem Aufgehen der Keime in seiner ganzen Masse tiefrot gefärbt ist, wodurch das Erkennen der Typhuskolonien erschwert wird. Dieser Übelstand schwindet, wenn man einen Nährboden verwendet, der im auffallenden Lichte gerade eben farblos erscheint. Ein solcher Nährboden ist besonders bei Untersuchungen von Wässern auf Typhusbazillen nach der obigen Methode dem eben rosa gefärbten vorzuziehen. Ein Zurückbleiben der Typhuskolonien ist dabei nicht zu bemerken, wie Versuche ergaben.

Bei der Bereitung des Nährbodens nach Endo halte ich mich genau an die Vorschrift, wie sie im Anhange zu der zitierten Arbeit Klingers gegeben ist. Nach Fertigstellung des Nährmediums gieße ich eine Probeplatte und lasse sie völlig erhalten, weil erst dann eine sichere Beurteilung des Farbentones möglich ist. In der Regel erscheint der Agar zu rot, vielleicht weil der Alkohol nicht immer genau 96 Prozent Gehalt besitzt oder weil die verschieden lange Erwärmung des Nährsubstrates, z. B. beim Filtrieren, einen Einfluß ausübt. Zeigt die erste Probeplatte zu starke Rosafärbung, so setze ich tropfenweise Sulfitlösung zu, gieße eine zweite Probeplatte und fülle den Nährboden erst dann ab, wenn er auf diese Art eben entfärbt ist. Andererseits überzeuge ich mich stets durch Zusatz eines Tropfens Fuchsinlösung zu einer kleinen Menge des gleich anfangs farblos erscheinenden Agars, daß darin kein Überschuß an Sulfit enthalten ist. Meistens genügen zwei, seltener drei Probeplatten, um ein sicheres Urteil zu gewinnen.

[1] *Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. XXIV.



Die erste Wasserprobe, in der Typhusbazillen nachgewiesen werden konnten, ging der Untersuchungsstelle am 13. IX. 1906 zu. Das Wasser war in sauberen, gut verkorkten Flaschen von je 1 Liter Inhalt enthalten. Es wurde sogleich dem geschilderten Verfahren unterworfen. Auf den Endoplatten, erste Verdünnung, fanden sich mehrere Kolonien, die durchaus wie Typhuskolonien aussahen. Bei der orientierenden Agglutination mit einem Tropfen Typhusimmunserums (Grenzwert 1:15 000, Verdünnung 1:100) trat bei einer derselben prompte Körnchenbildung ein. Der Rest dieser Kolonie wurde weitergezüchtet und mit einem Typhusserum vom Titer 1:100 000 nach der makroskopischen Methode austitriert. Unter dem Verreiben der Kulturmasse trat bereits Agglutination bis zur Verdünnung 1:1000 ein, nach 3 stündigem Aufenthalt der Gläser bei 37° war ihr Wert bis 1:70 000 hinaufgegangen. Daraufhin wurde dem Einsender des Wassers sogleich die Nachricht übermittelt, daß Typhusbazillen darin gefunden seien. Der Stamm wurde dann kulturell genau geprüft und zwar neben einem zweifellos echten Typhusstamm, der als Kontrolle diente. Entsprechend dem Ausfall der Agglutination ergab sich, daß er alle Eigenschaften eines echten Typhusstammes besaß: er zeigte sich im mikroskopischen Bilde als ein lebhaft bewegliches Stäbchen, war mit Anilinfarben leicht färbbar, entfärbte sich bei der Grammethode prompt und wies zahlreiche, ringsum dem Bacillus angeheftete Geißeln auf. (Zettnowsche Färbung.) Bouillon wurde gleichmäßig getrübt, Oberflächenhäutchen bildete sich darauf nicht, Indolreaktion in 1 bis 7 Tage alter Peptonwasserkultur blieb negativ, Milch wurde nicht verändert, ebensowenig Neutralrotagar, Gasbildung aus Traubenzucker fehlte, Lakmusmolke blieb klar und wurde im gleichen Grade wie von der Kontrollkultur schwach gerötet. Gelatine wurde nicht verflüssigt, und auf der Gelatineplatte wie auf der Kartoffel wuchs der Stamm genau wie die Kontrolle. Endlich wurde der Pfeiffersche Versuch angestellt; er fiel, wie nach alledem zu erwarten war, positiv aus.

In genau der gleichen Weise wurde der zweite Typhusstamm aus 2 Litern Wasser gewonnen, die am 30. VIII. 1906 der Untersuchungsstelle zugingen. Auch diese Kolonie wurde auf einer Endoplatte gefunden, während die blauen Platten nichts Verdächtiges zeigten. Der Stamm besaß sämtliche oben angeführte morphologisch-kulturelle Eigenschaften, wurde vom Typhusserum (Titer 1:100 000) bis 1:60 000 nach 3 stündigem Aufenthalt der Röhrchen bei 37° makroskopisch agglutiniert und ergab ebenfalls positiven Pfeifferschen Versuch.

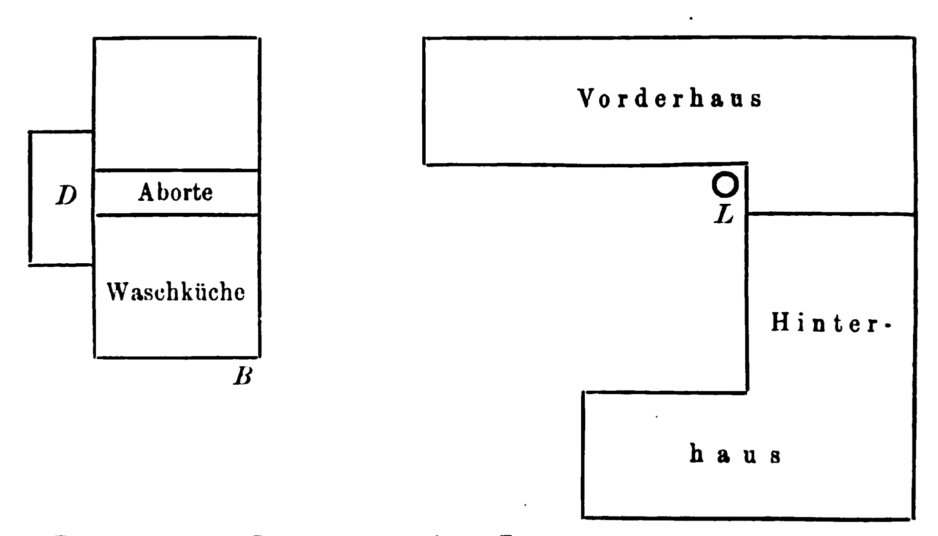
Bei den Nachforschungen über diese beiden Fälle bin ich durch die Liebenswürdigkeit der Herren Bezirksarzt Dr. Pfeifer-Weida und



Dr. Sonntag-Reudnitz in der ausgiebigsten Weise unterstützt worden, wofür ich auch an dieser Stelle beiden Herren meinen Dank ausspreche.

Fall I.

Die Stadt Weida besitzt eine Wasserleitung, die weitaus die Mehrzahl der Häuser versorgt. Einzelne Familien entnehmen jedoch nach wie vor ihren Bedarf an Wasser den alten Brunnen. So ist ein Haus, in dem eine Gastwirtschaft betrieben wird, an die städtische Leitung angeschlossen, und die Bewohner dieses Teiles des Hauses benutzen ausschließlich Leitungswasser. Eine in einem Hinterhause, das mit dem Hauptgebäude in direkter Verbindung steht (Fig. 1), wohnende Familie H. entnahm ihr Wasser dagegen aus einem Brunnen, der in der Nähe des zum Gebäudekomplex gehörigen Stalles liegt. Der Stall enthält die Aborte (gemauerte Gruben) und die Waschküche, hinter beiden liegt die Düngergrube.



B = Brunnen, *D* = Düngergrube, *L* = Zapfhahn der Wasserleitung.

Fig. 1.

Der Brunnen, aus dem das bazillenhaltige Wasser stammt, bildet mit seinem Rande den tiefsten Punkt des Hofes und des hinter der Waschküche gelegenen Geländes, das dort mäßig ansteigt. Die Niveauverhältnisse lagen daher für verunreinigende Brunnenzuflüsse günstig. Der vor langer Zeit angelegte, in lehmigem Boden stehende Kesselbrunnen hatte Wände aus Bruchsteinen, die ohne Mörtel aufeinander gefügt waren; seine Tiefe betrug 11 ^{m}, seine Wassertiefe $1^{1}/_{2}$ bis 2^{m}; der Wasserspiegel soll in den verschiedenen Jahreszeiten keine stärkeren Schwankungen gezeigt haben. Vor dem Brunnen stand ein steinerner



Trog zum Auffangen des überlaufenden Wassers. Ein sehr schadhafter Bohlenbelag deckte den Schacht zu. Die Mauern des Brunnens und der Waschküche berührten sich unmittelbar. Das Wasser, das zu Trink- und allen häuslichen Zwecken diente, wurde mittels eines eisernen Pumpwerkes gehoben, das aber am 1. VI. infolge der langjährigen Abnutzung versagte. Der herbeigerufene Klempner erklärte, daß die Pumpe nicht mehr ausgebessert werden könne. Infolgedessen wurde der Brunnen außer Betrieb gesetzt und die Familie H. bezog ihren Wasserbedarf gleich den Bewohnern des Vorderhauses aus dem Zapfhahn der Leitung.

Die Familie H. besteht aus den Eltern und fünf Kindern. Fünf Personen erkrankten, und zwar an folgenden Tagen (Beginn der ärztlichen Behandlung).

			Zwischenzeit:
1.	13jährige Tochter	am 12. VII. 1906 .	—
2.	Mutter	„ 23. VII. „ .	11 Tage.
3.	zweite Tochter	„ 23. VIII. „ .	31 „
4.	jüngste Tochter	„ 3. IX. „ .	12 „
5.	ältester Sohn	„ 28. IX. „ .	25 „

Die Familie lebt in sehr bescheidenen Verhältnissen, der Vater ist Ganzinvalide. Die sieben Personen schliefen in drei Betten; erstens: Vater und jüngster Sohn — erkrankten nicht; zweitens: älteste Tochter, Mutter und zweite Tochter — Fall 1, 2 und 3, und drittens: jüngste Tochter und ältester Sohn — Fall 4 und 5. Während aber die erste Patientin bereits am 12. VII. erkrankte, wurde die Typhusdiagnose erst nach Erkrankung des vierten Falles, also frühestens am 3. IX. gestellt, da die Krankheit anfangs für Influenza angesehen wurde. Bis dahin, d. h. volle 53 Tage lang, ist zur Verhütung der Weiterverbreitung der Krankheit nichts geschehen. Es unterblieb sowohl jegliche Desinfektion als auch die Isolierung der Kranken, so daß die Ersterkrankte in einem Bette mit dem 2. und 3. Falle die Krankheit durchmachte. Wenn auch das Reinlichkeitsgefühl der Leute anscheinend ziemlich ausgeprägt war, so hat doch bei den obwaltenden ärmlichen Verhältnissen sicher auch die gemeinschaftliche Benutzung von Eß- und Trinkgeschirr stattgefunden. Eine günstigere Möglichkeit der Keimübertragung durch Kontakt, der hier mit größter Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, läßt sich kaum denken. Für die Annahme dieser Ansteckungsart sprechen auch die Reihenfolge der Erkrankungen und die Zeiträume zwischen den einzelnen Krankheitsanfängen. Eine gemeinsame, auf alle Erkrankten gleichzeitig wirkende Infektionsquelle läßt sich damit unmöglich in Einklang bringen. Das Brunnenwasser kann schon deshalb nicht angeschuldigt werden, weil



es seit dem 1. VI., also 42 Tage vor Beginn der ersten Erkrankung, nicht mehr benutzt wurde, es sei denn, die Leute hätten mit Eimern Wasser heraufgeholt. Da aber der Zapfhahn der Leitung nicht ferner gelegen war als der Brunnen und viel bequemer gutes Wasser lieferte, darf man wohl der Versicherung der Leute Glauben schenken, daß sie seit dem 1. VI. das Wasser des Brunnens nicht mehr benutzt haben. Nach Erkennung der Krankheit wurden die erforderlichen Maßnahmen durch den Bezirksarzt sofort veranlaßt und unter seiner Kontrolle durchgeführt. Der Verdacht, der Brunnen könnte als Infektionsquelle gedient haben, entsprang aus dem Umstande, daß er für verunreinigende Zuflüsse besonders günstig gelegen war und daß sein Versorgungsbereich mit der örtlichen Verbreitung der Typhusfälle zusammenfiel, während die Leitungswasser benutzenden Bewohner des Vorderhauses gesund blieben. Dem Bezirksarzt wurde nicht berichtet, daß der Brunnen seit längeren Wochen außer Gebrauch gesetzt worden war. So wurde das zur Untersuchung eingesandte Wasser von einem städtischen Beamten mittels Flaschen entnommen, die an Bindfäden hinuntergelassen wurden.

Hinsichtlich des Weges, auf dem die Typhusbazillen in das Wasser gelangt sind, ergaben die Nachforschungen folgendes. Die Nachtgeschirre und Steckbecken wurden, natürlich bis zur Erkennung der Krankheit undesinfiziert, in die Abortgrube entleert. Ferner gaben die Leute mit aller Bestimmtheit an, daß die teils stark beschmutzte Wäsche der ältesten Tochter (Fall 1) in der Waschküche gewaschen sei, während am Brunnen selbst nicht gewaschen ist. Aus Wäsche und Fäkalien können demnach die Bazillen dadurch in das Wasser gelangt sein, daß von der Grube oder dem Waschhause aus keimhaltige Flüssigkeiten durch das Erdreich in den Brunnen sickerten oder daß beim Transporte der Steckbecken Teile verschüttet wurden. Da der Boden lehmig und daher wenig durchlässig ist, auch die Entfernung von der Grube, die anscheinend dicht war, 4 bis 5 ^{m} beträgt, läßt sich die Abortgrube für die Brunnenverseuchung nicht verantwortlich machen. Eher könnte man an eine Infizierung von oben her denken, wenn Urin oder Kot auf dem Wege zur Grube verschüttet sein sollten. Wahrscheinlich ist die Verseuchung des Brunnens von der Waschküche aus erfolgt, wo die Wäsche der Kranken gereinigt wurde. Denn die Mauer des Brunnens ist, wie erwähnt, ohne Mörtel aufgeführt und stößt direkt an die alte und undichte Mauer der Waschküche.

Die Frage, wo der erste Fall sich infiziert hatte, ließ sich nicht beantworten. Zur gleichen Zeit, wo die Erkrankungen in der Familie H. einsetzten, bestanden in W. noch drei weitere Typhusfälle, die aber in völlig entfernt gelegenen Stadtteilen sich befanden und für deren Be-



ziehung zu den Kranken in der Familie H. keine Anhaltspunkte zu gewinnen waren. Auch gelang es nicht, nachzuweisen, daß trotz der wochenlang fehlenden Isolierung dieser Kranken und des Unterbleibens der Desinfektion von ihnen aus Verschleppungen vorgekommen seien. Die Familie lebte sehr abgeschlossen und hatte insbesondere zu den Bewohnern des Vorderhauses keine Beziehungen.

Fall II.

In dem Dorfe R. von 1457 Einwohnern ereigneten sich im Laufe des Jahres 1906 17 Typhusfälle, die sich auf diese Zeit in folgender Weise verteilten (Krankheitsbeginn bzw. Anfang ärztlicher Behandlung):

					Zwischenraum:
1.	Fall	4.	II. 1906.	Frau H.. . . .	—
2.	„	6.	II. „	Arbeiter K. . .	2 Tage.
3.	„	18.	II. „	Kind F.. . . .	10 „
4.	„	25.	II. „	Kind F.. . . .	7 „
5.	„	6.	IV. „	Waldarbeiter Sch.	40 „
6.	„	1.	VII. „	Arbeiter H. . .	86 „
7.	„	20.	VII. „	Obstpflücker F. .	19 „
8.	„	27.	VII. „	Frau C.. . . .	7 „
9.	„	30.	VII. „	Kind F.. . . .	3 „
10.	„	4.	VIII. „	Kind Sch. . . .	5 „
11.	„	24.	VIII. „	Frau T.. . . .	20 „
12.	„	12.	IX. „	Bäcker C. . . .	19 „
13.	„	24.	IX. „	Frl. R.	12 „
14.	„	4.	X. „	Kind D. . . .	10 „
15.	„	6.	X. „	Kind D. . . .	2 „
16.	„	10.	XII. „	Kind H. . . .	65 „
17.	„	?	„	Kind H. . . .	—

Die Zahlen für den letzten Fall waren nicht bestimmt zu ermitteln.

Demnach hat die Epidemie sich gewissermaßen in zwei Abschnitten abgespielt. Während die ersten fünf Fälle im Frühjahr mehr den Eindruck sporadischer Erkrankungen machen, setzen die mehr gehäuften Fälle mit dem 1. VII. ein. Die obige datenmäßige Reihenfolge der Krankheitsfälle spricht zunächst mit aller Entschiedenheit gegen die Annahme einer gemeinsamen, auf alle Erkrankten gleichzeitig wirkenden Infektionsquelle. Der Verdacht, daß ein Teil der Kranken von einem Herde aus infiziert sei, entstand erst im Sommer, als nach dem scheinbaren Erlöschen der Krankheit von neuem mehrere, im Versorgungsbereiche eines Brunnens wohnende Personen erkrankten. Auf diesen, mitten im Dorfe gelegenen Brunnen lenkte sich der Verdacht. Das Dorf liegt in einem



muldenförmigen Tale, seine Häuser sind um den Dorfteich als Mittelpunkt gebaut. Der Teich ist auf allen Seiten bebaut und zwar so, daß auf drei Seiten die Häuser durch die Straße von seinen Ufern getrennt sind, während die vierte Seite von dem Gebäudekomplex einer Bäckerei nebst deren Gemüsegärtchen eingenommen wird. Der Teich wird aus drei kleineren, oberhalb und hintereinander gelegenen Teichen gespeist, von denen der höchstgelegene etwa 1 km vom Dorfe entfernt ist und auf zwei Seiten von Häusern eingefaßt wird. Die anderen Teiche sind nicht von Häusern umgeben, nehmen jedoch Spül- und Abwässer (z. B. den Inhalt von Nachtgeschirren) einer Reihe von Häusern auf. An den Ufern der Teiche, besonders an denen des im Dorfe gelegenen, wird gewaschen, Salat gespült usw., trotzdem das Wasser leicht trübe ist und auf seiner Oberfläche Blätter, Federn, Papier u. dgl. trägt. Nicht selten wird es mit Eimern zu häuslichen Zwecken in die Wohnungen geholt, dürfte daher gelegentlich auch wohl getrunken werden, wenigstens von Kindern, die übrigens auch mitunter in dem obersten Teiche baden. Der große Dorfteich gibt sein Wasser über ein Wehr ab, das neben der erwähnten Bäckerei liegt, sein Wasserspiegel soll bedeutenden Schwankungen unterliegen und in den trockenen Zeiten fast versiegen. Die Seite des Teiches, an der das Wehr liegt, ist durch einen künstlich hergestellten Damm gebildet, auf dem die Bäckerei zum Teil steht. Vor ihr läuft die Straße, unter der der Abzugsgraben vom Wehr her seinen Weg nimmt. Nach mehreren ganz bestimmten Angaben hält aber der Staudamm nicht völlig dicht; denn man habe bei Straßenarbeiten vor der Bäckerei das Wasser unter deren Mauern hervorrinnen gesehen. Diese Tatsache verdient deswegen Beachtung, weil der als Typhusverbreiter angeschuldigte Brunnen hinter diesem, aus Schieferbruchmaterial aufgeschütteten Damm steht.

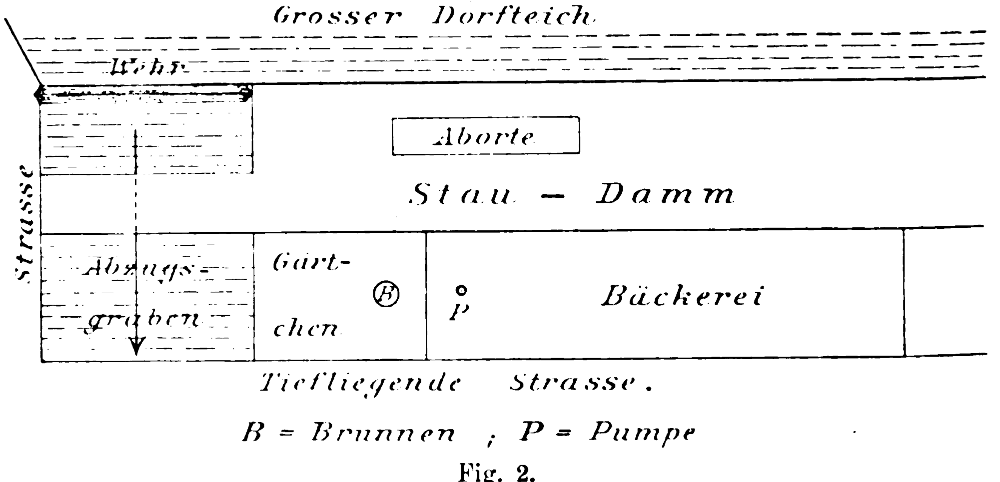


Fig. 2.



Wie die Fig. 2 zeigt, liegt das Haus der Bäckerei mit der Längsseite einerseits an der Straße, andererseits unweit des Teichufers, und zwar so, daß zwischen Mauer und Ufer ein etwa 6 m breiter Raum bleibt. An der einen Schmalseite des Hauses liegt ein Gemüsegärtchen und in dessen Mitte der infizierte Brunnen. Dies ist ein in das Schiefergestein gebrochener, ohne Mörtel aufgeführter Kesselbrunnen von 8 m Tiefe und einer ungefähren Wassertiefe von 5 m. Sein Wasserspiegel lag zur Zeit 1·40 m tiefer als der des Teiches. Der tiefere Wasserstand spricht nicht gegen Zuflüsse vom Teich; denn das Gebirge ist stark zerklüftet, und die Zuflüsse vom Teich brauchen den Grundwasserstand nicht zu ändern. Ein geschleiftes Eisenrohr führte vom Brunnenschacht zur Backstube, wo das Wasser, das zu allen häuslichen Zwecken und zum Trinken diente, durch eine eiserne Pumpe gehoben wurde.

Eine Infektion des Brunnens von oben her darf ausgeschlossen werden; denn wenn auch ein schadhafter Bohlenbelag den Brunnen deckte, so war das Gärtchen, in dem er stand, doch durch ein festes Gitter für jedermann abgeschlossen. Gedüngt wurde das Stückchen Land nicht, es war ein sogenannter Grasgarten und seit Jahren mit einer festen Grasnarbe bedeckt. Nachtgeschirre u. dgl. wurden in den Garten nicht entleert. Die Infektion dürfte vielmehr einen anderen Ursprung haben. Auf dem vorhin erwähnten, aus Schieferbruchschutt hergestellten Damm stehen seit 2 Jahren die Aborte, einer für Erwachsene und zwei für Kinder, die alle drei aus einem einfachen Loch in der Erde mit einer darübergebauten Holzhütte bestehen. Das Gefälle geht von den Aborten zum Brunnen. Das Wasch- und Abwasser der Bäckerei wird in den Teich oder einfach auf den Staudamm geschüttet.

In der Bäckerei wohnten insgesamt 17 Personen. Es holten jedoch noch mehr Leute, wenn auch nur zuweilen, Wasser aus dem Brunnen, deren Zahl auf etwa 40 angegeben wurde. Von allen diesen sind drei an Typhus erkrankt (Fall 8, 11 und 12), während zwei weitere zwar einige Zeit unwohl waren, aber keinen Arzt zuzogen und nachträglich über ihre Krankheit so unbestimmte Angaben machten, daß die Diagnose bei ihnen fraglich bleibt. Auch die später vorgenommene Agglutination brachte keinen Aufschluß. Bei dem großen Unterschied zwischen der Zahl der Erkrankten und der Verbraucher des Wassers kann man die Vermutung nicht ablehnen, daß auch die erkrankten Personen nicht durch das Wasser angesteckt seien. Überdies liegen zwischen den drei Krankheitsanfängen 28 Tage — eine für eine Wasserinfektion zu lange Zeit.

Die ersten sechs Fälle haben zeitlich und örtlich mit dem Brunnen nichts zu tun, sie scheiden völlig aus. Der Fall 7 könnte vielleicht in Frage kommen. Er betraf einen Mann, der an dem obersten Teiche



wohnte, krank von außerhalb nach Hause kam und mehrere Wochen mit starken Durchfällen zu Bette lag, ehe der Arzt zugezogen wurde, der sofort die Diagnose Typhus stellte. Bis dahin war jegliche Desinfektion unterblieben. Die beschmutzte Wäsche wurde auf dem Hofe gewaschen, das Waschwasser in einen Graben gegossen, der in den obersten Teich mündete und auch von dem primitiven Abort unschwer Zufluß erhalten konnte. Daß aber die Bakterien in der Zeit von 7 Tagen drei als Staubecken dienende Teiche passiert haben, am Ende des letzten Teiches durch den Boden in den Brunnen gedrungen sind und bei einer Person, die sie infiziert hätten, Krankheitserscheinungen ausgelöst hätten, muß billig bezweifelt werden. Ich kann daher den Fall 7 für die Brunnenverseuchung nicht verantwortlich machen. Vielmehr scheinen mir dazu die ersten beiden Fälle in der Bäckerei selbst viel geeigneter — der dritte dortige Fall erkrankte 12 Tage nach Schließung des Brunnens, kommt also für seine Infektion nicht in Frage. Bei dem ersten der drei Fälle, welcher mehrere Tage ohne ärztliche Behandlung war, wurde erst nach Zuziehung des Arztes desinfiziert. Bis dahin waren die Fäces in den Abort geschüttet. Der zweite Fall war bei der Pflege der oben Genannten tätig; auch von ihm können zu Beginn seiner Erkrankung mit den Fäces Bazillen in die Abortgrube gekommen sein. Die Desinfektion wurde mit Kalkmilch ausgeführt, und zwar von Laien, die der Arzt darin unterwiesen hatte. Die desinfizierten Stühle wurden neben der Abortgrube in etwa einen Fuß tiefen Löchern vergraben.

Da die Desinfektion durch Ungeübte keine sichere Abtötung der Keime verbürgt, die stark gefüllte Abortgrube und die Fäkallöcher höher als der Brunnenwasserspiegel lagen und wohl beide Typhuserreger enthielten, auch das aus stark zerklüftetem oder aufgeschüttetem, zerbröckelndem Schiefer bestehende Erdreich durchlässig war, so muß ich als das Wahrscheinlichste annehmen, daß während der Krankheit des 8. und 11. Falles von den Fäkalstätten aus die Keime durch die weiten Spalten und Hohlräume in den Brunnen hineingespült worden sind.

	Abdampf-rückstand	Glüh-rückstand	Gesamt-härte, deutsche Grade	Kaliper-manganat-verbrauch	Salpeter-säure	Chlor
Typhusbrunnen	635·2	592	2·3°	7·2	reichlich	24·6
Rischbrunnen	235·0	160	3·9°	23·0	Spur	27·4
Teichwasser .	—	—	6·7°	16·0	—	14·4

Für diesen Infektionsweg spricht auch durchaus das Ergebnis der chemischen Untersuchung des Brunnenwassers. Ich setze zum Vergleich



die Analyse eines in demselben Gestein stehenden, etwa 100 m entfernten Brunnenwassers sowie einige das Teichwasser betreffende Zahlen daneben. Die Zahlen bedeuten Milligramm im Liter. (Siehe vorstehende Tabelle.)

Alle Faktoren sprechen für eine starke Verunreinigung des Brunnens. Der geringe Verbrauch von Kalipermanganat findet seine Erklärung in dem starken Gehalt an salpetersauren Verbindungen: beim Glühen des Abdampfrückstandes entwickelten sich sogar rotbraune Dämpfe. Da der Brunnen sozusagen auf einer Insel liegt, auf welcher sich nur die drei Klosettanlagen als die einzigen Schmutzstätten befinden, und welche von keiner anderen Richtung als von der Teichseite her Zuflüsse erhalten kann, so bleibt nur die einzige Möglichkeit, daß die Verunreinigung von den Abtrittslöchern aus bewirkt worden ist. Diese haben ihren Inhalt an den Boden abgegeben; denn trotz der 2jährigen Benutzung hat man sie nie entleeren brauchen.

Die Verseuchung des Brunnens wird unmittelbar vor der Wasserentnahme zwecks Untersuchung erfolgt sein. Da nach deren Ergebnis der Brunnen sofort geschlossen wurde, konnte er keine Erkrankungen mehr verursachen. Demgemäß ist das infizierte Wasser für die Erkrankungen ätiologisch gleichgültig gewesen, und die Beziehungen zwischen Wasser und Infektion sind hier nur zur Hälfte erfüllt: die Leute erkrankten an Typhus und infizierten das Wasser, dieses infizierte indessen nicht weiter, entweder weil sein Verbrauch sofort verhindert wurde oder weil infizierbare, d. h. disponierte Personen nicht von ihm tranken.

Für die Infektion des Ortes mit Typhus ließen sich zwei voneinander unabhängige Eingangspforten ermitteln, die die Fälle 1 und 7 der Epidemie betreffen.

In einem sehr nahe gelegenen Nachbarorte waren Kinder an Influenza erkrankt. Die ältere Schwester kam krank aus einem Orte in Sachsen, hielt sich 2 Tage im Elternhause auf und pflegte dabei die Geschwister; sie kehrte darauf an ihren Wohnort zurück und erlag dort dem Typhus. Da die Fälle 1, 3 und 4 in dem Hause der kranken Kinder verkehrten, werden sie sich dort wahrscheinlich infiziert haben.

Die zweite Eingangspforte für die Bazillen findet sich bei Fall 7, der zu den vorhergehenden keinerlei nachweisbare Beziehungen hat. Er betraf einen Mann, der in einem benachbarten Dorfe mit Kirschenpflücken beschäftigt war und krank von da zu Hause ankam. Wenn auch in jenem Dorfe zur damaligen Zeit Typhus nicht nachgewiesen werden konnte, dürfte trotzdem der Mann sich dort infiziert haben. Denn bei der Obsternte nehmen die „Öbster" die Hilfskräfte, wo sie sie finden, und eine beträchtliche Zahl der „Bevölkerung der Landstraße" findet beim Obstpflücken Beschäftigung. Die Erkrankung eines Öbsters durch einen an



Typhus erkrankten Wanderburschen kam vor 2 Jahren im hiesigen Institut zur Beobachtung.

Hinsichtlich der einzelnen Krankheitsfälle ließen sich folgende Beziehungen feststellen. Fall 1, 3 und 4 sind wahrscheinlich durch die kranke Besucherin aus Sachsen infiziert. Fall 2 scheidet aus, weil die Diagnose bei ihm nicht feststeht. Für den 5. Fall, einen völlig abgeschlossen lebenden Waldarbeiter, hat sich die Infektionsquelle nicht ermitteln lassen. Fall 6 betrifft den Sohn von Fall 1; zwischen beiden Erkrankungen liegt fast $^1/_2$ Jahr; ob ein latenter Fall oder ein Bazillenträger das Bindeglied darstellt, war nicht herauszubringen. Fall 7 betrifft den obengenannten Öbster, von dessen fünf Kindern zwei erkrankten, wovon das eine Fall 9 ist, beim anderen kranken Kinde ist die Diagnose unsicher. Fall 8 greift auf 1 zurück bzw. auf 6; er ist eine Tochter von Fall 1 und eine Schwester von Fall 6. Der 10. Fall betrifft einen 8jährigen Jungen, der sowohl mit den Kindern des Öbsters in der Schule häufig gespielt als auch im Hause des Öbsters sich öfter aufgehalten hat. Der nächste Fall 11 hat die Pflege bei Fall 8 ausgeübt, zusammen mit Fall 12 (Ehemann von 8). Dies sind die drei Kranken in der Bäckerei. Der 13. Fall betrifft eine Schwägerin des Öbsters, der 14. und 15. zwei Kinder, deren Elternhaus neben dem Hause des 13. Falles liegt. Die letzten beiden Fälle lassen sich weder in irgend einen Zusammenhang zu den vorhergehenden bringen — es lagen 65 und mehr Tage dazwischen — noch war die Infektionsquelle zu ermitteln.

Die beiden hier mitgeteilten Fälle stellen zweifellos Seltenheiten, Ausnahmen dar. Wenn ich sie trotzdem, einer Aufforderung von Prof. Gärtner gern folgend, der Öffentlichkeit übergebe, so tue ich das, um zu zeigen, wie vorsichtig man in der Beurteilung selbst der anscheinend klarsten Befunde sein muß. Zweimal sind Typhusbazillen während einer Epidemie im Wasser gefunden worden, und beide Male liegt keine Wasserepidemie vor. Die Fälle lehren in deutlichster Weise, welchen Irrtümern man ausgesetzt ist, wenn man nur die Laboratoriumsversuche, mögen sie nun chemischer oder bakteriologischer Natur sein, in Rechnung zieht und darauf sein Urteil baut. Die Berücksichtigung der örtlichen bzw. epidemiologischen Verhältnisse sollte niemals auch bei anscheinend eindeutigen Resultaten unterlassen werden.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef, Hrn. Geh. Hofrat Prof. Dr. Gärtner, für seine gütige Unterstützung meinen ergebenen Dank auszuprechen.

[Aus dem hygienischen Institut der königl. Universität Sassari.]

Immunisierung der Muriden durch Fütterung mit Wut- und mit normaler Nervensubstanz gegen die nachfolgende subkutane Infektion von Straßenvirus.

Von

Prof. **Claudio Fermi.**

I. Immunisierung durch Fütterung mit Wutmaterial.

Es war nicht ohne Interesse zu entscheiden, ob es möglich wäre, die Muriden durch andauernde Ingestion von Wut- und von normaler Nervensubstanz gegen die nachfolgende subkutane Infektion von Straßenvirus zu immunisieren.

Zu diesem Zwecke unternahm ich einige, an ungefähr 80 Tieren angestellte Versuche.

Um den Einfluß der Dauer der Fütterung sichtbar zu machen, wurden die Tiere 90—30—25—20—10—5 Tage mit Nervensubstanz genährt.

Versuch 1. 9. II. 1906. Drei voneinander getrennte schwarze Ratten werden mit Getreide genährt, dem ich das Hirn eines an der Tollwut verendeten Hundes (Straßenvirus) beigemischt hatte. Am 8. V., d. i. nach 3 Monaten ungefähr, werden die drei Ratten mit Straßenvirus subkutan infiziert.

Resultat: Drei Tiere bleiben am Leben. Sie lebten noch am 29. VI.

Versuch 2. 24. IV. 1906. Zehn schwarze Mäuse, in einem Käfig vereinigt, werden ausschließlich mit dem Virus eines Kaninchens, welches an der Tollwut verendet war (Straßenvirus) und zu welchem man Schädelknochen gemischt hatte, genährt. Zwei dieser Mäuse zeigten am Vormittag des 4. V., d. i. nach 10 Tagen, Lähmung und gehen am Abend

desselben Tages an Tollwut zugrunde. Drei andere werden von den übrigen verzehrt; eine andere verendet nach 24 Tagen, und noch eine andere nach 36 Tagen aus unbekannter Ursache.

Die drei übrig gebliebenen Tiere werden am 27. V., d. i. nach ungefähr einem Monat, subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben. Sie lebten noch am 29. VI.

Versuch 3. 17. V. 1906. Drei schwarze und sieben weiße Mäuse, die sich in ein und demselben Käfig befinden, werden mit Getreide genährt, zu welchem man das Gehirn eines an Tollwut verendeten Kaninchens (fixen Virus) gemengt hatte. Eine der drei schwarzen Mäuse zeigt am 2.VI., d. i. nach 16 Tagen, Lähmung und eine besondere Aufregung und stirbt am 3. VI. an der Tollwut.

Die übrigen wurden am 13. VI. subkutan mit Straßenvirus geimpft.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben; sie lebten noch am 29.VI., d. i. nach 16 Tagen.

Versuch 4. 13.VI. 1905. Fünf weiße Mäuse, die in ein und demselben Käfig eingesperrt sind, werden mit Getreide gefüttert, dem man das Gehirn eines an der Tollwut verendeten Kaninchens beigemengt hatte (fixen Virus).

Am 23. VI., d. i. nach 10 Tagen, werden sie subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben; sie leben noch am 16. VII.

Versuch 5. 13.VI. 1906. Fünf weiße, in ein und demselben Käfig eingeschlossene Mäuse werden mit Getreide und darunter gemischtem Gehirn eines an Tollwut verendeten Kaninchens genährt (fixen Virus). Am 3.VII., also nach 20 Tagen, werden sie mit Straßenvirus subkutan infiziert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben; sie leben noch am 16. VII.

Versuch 6. 13. VI. Fünf weiße Mäuse werden in ein und demselben Käfig eingeschlossen und mit Getreide gefüttert, dem man das Gehirn eines an Tollwut zugrunde gegangenen Kaninchens (fixen Virus) beigemischt hatte. Am 12. VII., d. i. nach 30 Tagen, werden sie mit Straßenvirus subkutan infiziert.

Resultat: Eines der Tiere verendet nach 4 Stunden infolge unbekannter Ursache; die anderen bleiben am Leben.

Versuch 7a. 20. VII. 1906. 20 weiße Mäuse, die sich in ein und demselben Käfig befinden, werden mit Getreide genährt, zu welchem man



das Gehirn eines an Tollwut verendeten Kaninchens (fixen Virus) gemengt hatte. Eine dieser Mäuse stirbt aus unbekannter Ursache und die anderen 19 überleben. Diese werden am 16. VIII. 1906, d. i. nach 26 Tagen, subkutan mit Straßenvirus geimpft.

Resultat: Vier von diesen Mäusen zeigten am 29. VIII. Lähmung und sterben am 30. VIII., d. i. nach 14 Tagen, an Wut und die übrigen 15 überleben.

Kontrollversuch. 16. VIII. 1906. Sechs weiße Mäuse werden mit demselben Straßenvirus subkutan geimpft.

Resultat: Drei Tiere zeigen Lähmung am 29. VIII. und sterben am 30. VIII., d. i. nach 14 Tagen, an der Wut, und die übrigen drei zeigen Lähmung am 30. VIII. und sterben am 31. VIII., d. i. nach 15 Tagen, ebenfalls an der Wut.

Versuch 8. 30. VIII. 1906. Sechs weiße Mäuse werden 5 Tage hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit einer Straßenvirus-Emulsion ($^1/_4$ ccm) infiziert.

Resultat: Die Tiere werden nach 11 Tagen gelähmt und sterben am 16. IX., d. i. nach 12 Tagen.

Versuch 9. 30. VIII. 1906. Sechs weiße Mäuse werden 10 Tage hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit $^1/_4$ ccm Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 20. IX., d. i. nach 11 Tagen, gelähmt und gehen an demselben Tage zugrunde.

Kontrollversuch 1a. 4. IX. 1906. Vier weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 15. IX., d. i. nach 11 Tagen, gelähmt und sterben am 16. IX., d. i. nach 12 Tagen.

Kontrollversuch 2a. 9. IX. 1906. Vier weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 20. IX., d. i. nach 11 Tagen, gelähmt und sterben am 21. IX., d. i. nach 12 Tagen.

Versuch 10. 29. IX. 1906. Acht weiße Mäuse werden einen Monat hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit $^1/_4$ ccm Straßenvirus-Emulsion subkutan infiziert.

Resultat: Die Tiere überleben.

Kontrollversuch. 29. IX. 1906. Drei weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus-Emulsion infiziert.



Resultat: Die Tiere werden nach 12 Tagen gelähmt und sterben am 12. X., d. i. nach 13 Tagen, an Wut.

Versuch 11. 14. X. 1906. Fünf weiße Mäuse werden 10 Tage hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit $^1/_4$ ccm Straßenvirus-Emulsion subkutan infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 29. X. 7 Uhr morgens gelähmt und sterben am 29. X. 4 Uhr abends, d. i. nach 15 Tagen.

Kontrollversuch. 14. X. 1906. Drei weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 29. X. 8 Uhr morgens gelähmt und sterben am 29. X. 4 Uhr abends, d. i. nach 15 Tagen.

Versuch 12. 24. X. 1906. Sechs weiße Mäuse werden 20 Tage hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit $^1/_4$ ccm Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere überleben.

Kontrollversuch. 24. X. 1906. Zwei weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 6. XI. gelähmt und sterben am 7. XI., d. i. nach 14 Tagen.

Versuch 13. 4. XI. 1906. Sieben weiße Mäuse werden 30 Tage hindurch mit einer Mischung von Getreide und fixem Virus (Kaninchengehirn) gefüttert und nachher mit $^1/_4$ ccm Straßenvirus-Emulsion infiziert.

Resultat: Die Tiere überleben.

Kontrollversuch. 4. XI. 1906. Zwei weiße Mäuse werden subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere werden am 14. XI. abends gelähmt und sterben am 15. XI., d. i. nach 11 Tagen.

Schlußfolgerung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß der Genuß von Wutmaterial eine ausgesprochene immunisierende Tätigkeit gegen die subkutanen Infektionen mit Straßenvirus ausübt. In der Tat blieben von 81 Mäusen, die 30 und mehr Tage, 26, 20, ja sogar nur 10 Tage mit Wutmaterial genährt und dann subkutan mit Straßenvirus infiziert worden waren, 89 Prozent am Leben. Noch beweisender ist, daß 100 Prozent der Tiere gerettet wurden, die 30 Tage so genährt worden waren, 90 Prozent

derjenigen, die bloß 26 bis 20 Tage, und nur 31 Prozent derjenigen, die bloß 10 Tage hindurch so behandelt wurden. Alle Muriden dagegen, die nur 5 Tage ab ingestis vacciniert wurden, wie die 22 Kontrolltiere, starben an Wut.

Einige der negativen Fälle, die bei der Einführung infizierenden Materials per os im Versuch 2 (S. 221) erhalten wurden, können sehr wahrscheinlich durch die gleichzeitige Immunisierung erklärt werden.

II. Immunisierung durch Fütterung mit normaler Nervensubstanz.

Da ich einmal die immunisierende Kraft der durch den Mund verabreichten Wutnervensubstanz gegen die Wut festgestellt hatte, hielt ich es für äußerst wichtig zu entscheiden, ob dieselbe Wirkung auch der normalen Nervensubstanz eigen sei.

Wenn sich dieses bewahrheitet hätte, so hätte ich aufs entschiedenste bewiesen, daß die immunisierende Kraft des Pasteurschen Impfstoffes fast gänzlich der normalen Nervensubstanz zuzuschreiben ist.

a) Normale Nervensubstanz vom Lamm.

Versuch I. 29. XI. 1906. 5 weiße Mäuse werden 30 Tage lang mit Getreide genährt, welches mit gesundem Lammhirn verknetet wird, so daß jedes Tier täglich 1 ^{grm} Hirn erhält. Vor dem 30. Tage sterben 3 Mäuse aus unbekannter Ursache.

Am 29. XII., d. i. am 30. Tage der Behandlung, werden die beiden übrig gebliebenen Mäuse subkutan mit 2 Kontrolltieren mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die beiden per os mit normaler Nervensubstanz behandelten Mäuse bleiben am Leben, während die beiden Kontrolltiere am 9. I. 1907 Lähmung aufweisen und am 10. I, d. i. nach 12 Tagen, an Wut verenden.

Eine der beiden überlebenden und immunisierten Mäuse wird am 25. I. 1907 mit fixem Virus infiziert. Das Tier bleibt am Leben.

Versuch II. 10. I. 1907. 20 weiße Mäuse werden 30 Tage lang mit Getreide und gesundem Lammhirn genährt, so daß auf jedes Tier täglich 3 ^{grm} Hirn kommen.

Am 10. II., d. i. nach 30 Tagen, werden alle 20 Mäuse subkutan mit 5 Kontrolltieren mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die 20 mit Hirn genährten und immunisierten Mäuse bleiben am Leben, während die 5 Kontrolltiere zwischen 20. bis 21. II. Lähmung aufweisen und am 22. bis 23. II., also nach 12—13 Tagen, an Wut verenden.

b) Wutnervensubstanz.

Versuch I. 4. XI. 1906. 5 weiße Mäuse werden 30 Tage lang mit in Wuthirn von einem Kaninchen verkneteten Getreide genährt (fixem Virus),



so daß jedes Tier 2 grm Nervensubstanz pro Tag erhält. Am Ende der 30 Tage, am 4. XII., werden sie subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Nach 20 Tagen werden sie von neuem mit fixem Virus infiziert. Auch diesmal bleiben die Tiere am Leben; sie leben noch am 27. III. 1907.

Versuch II. 4. XI. 1906. 7 weiße Mäuse werden 30 Tage lang mit in Wuthirn von einem Kaninchen verkneteten Getreide genährt, so daß jede Maus 2 grm Nervensubstanz pro Tag erhält. Am Ende der 30 Tage, d. i. am 4. XII., werden sie subkutan mit Straßenvirus infiziert.

Resultat: Die Tiere bleiben am Leben.

Am 24. XII. werden alle mit fixem Virus subkutan geimpft. Auch diesmal bleiben die Tiere am Leben.

Die Infektion mit fixem Virus wird am 30. XII. wiederholt. Auch jetzt bleiben die Tiere am Leben.

Am 25. I. 1907 wird die Infektion mit fixem Virus zum dritten Male wiederholt. Die Tiere bleiben am Leben; sie lebten noch am 27. III.

Schlußfolgerung.

Aus dieser zweiten Reihenfolge von Versuchen geht hervor, daß nicht bloß die Wutnervensubstanz, sondern auch die normale — per os eingeführt — fähig ist, die Mäuse sicher gegen eine nachfolgende subkutane Infektion durch Straßenvirus zu immunisieren. In der Tat sämtliche (100 Prozent) Mäuse, denen 30 Tage hindurch ungefähr 60 grm Nervensubstanz per os verabreicht, und alle (100 Prozent) in derselben Weise, aber mit normaler Nervensubstanz genährten und dann subkutan mit Straßenvirus infizierten blieben am Leben.



[Aus dem patholog.-bakteriolog. Laboratorium des Königl. Krankenstifts in Zwickau.]
(Vorstand: Prof. Dr. Lubarsch.)

Beitrag zur Morphologie der Aktinomycesdruse.

Von

Dr. **W. Loele,**
Assistenten am patholog. Laboratorium des Königl. Krankenstifts.

(Hierzu Taf. V u. VI.)

Wachstumsform und Wachstumseinheit des Aktinomycespilzes im Gewebe ist die Druse. Im Gegensatz zu den meisten pathogenen Spaltpilzen, die als Einzelindividuen im steten Kampfe ums Dasein die einfachsten Formen einzelliger Lebewesen anzunehmen gezwungen sind, zeigt sich uns hier ein zusammengesetzter Organismus, ein Bakterienstaat. Und was fast gesetzmäßig in der Natur zur Erscheinung kommt, daß, sobald Einzelwesen sich zu Verbänden vereinigen, eine gewisse Mannigfaltigkeit der Formen Platz greift, ist auch hier nicht zu verkennen; geht doch die Polymorphie der Aktinomyceselemente so weit, daß einzelne Forscher[1] sogar eine symbiostische Vereinigung verschiedener Keime vor sich zu haben glaubten. Auch ein zweites elementares Gesetz, das der Arbeitsteilung, scheint hier bereits verwirklicht, wenn man die Kolben als Drüsenbestandteile auffaßt, die dazu bestimmt sind, wie ein lebender Schutzwall gegen die Invasion der Gewebszellen als Abwehr zu dienen, während das Mycel mit seiner Neigung zum beständigen Zerfall in Körnchen und Stäbchen, die Ausgangsformen des Pilzes, gewissermaßen die zur Fortpflanzung bestimmte Form repräsentiert.

Auf die Berechtigung bzw. Einschränkung dieser Auffassung wird am Schlusse nochmals eingegangen werden.

[1] Th. Langhans, *Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte.* 1888, XVIII. Sep.-A.



Nach den Angaben der Literatur, wenigstens der pathologischen Handbücher, ist man vielleicht zu sehr geneigt sich von der Aktinomycesdruse ein zu einheitliches Bild vorzustellen, nämlich eine im Innern mit Mycel ausgefüllte Hohlkugel, deren Peripherie infolge Vergallertung der hier liegenden radiär verlaufenden Pilzfäden jene eigentümlich stachliche oder strahlige Beschaffenheit annimmt, die zur Bezeichnung „Strahlenpilz“ Anlaß gegeben hat. Unterbrochen wird die Kontinuität des Kolbensaumes mitunter durch vom Zentrum der Druse in das umliegende Granulationsgewebe üppig hereinwucherndes Mycel, das Wurzelgeflecht Boströms.

Diese typischen Bilder sind nach den Beobachtungen, die ich im hiesigen Institute über menschliche Aktinomykose anzustellen Gelegenheit hatte, indessen keineswegs die Regel, sie sind nicht einmal besonders häufig. Es erschien mir daher angebracht, speziell die Morphologie der Aktinomycesdruse eingehender zu erforschen, unter völliger Übergehung der klinischen nnd pathologischen Seite.

Die Fälle von Aktinomykose, die an der pathologischen Abteilung zur Untersuchung gelangten, betrafen:

Fall 1. 34jährige Frau. Sektionsnummer 111. 1906. Städt. Krankenhaus Zwickau.

Ausgedehnte rechtsseitige chronische Lungenaktinomykose, aktinomykotische Pleuritis. Übergreifen auf das Rippengerüst und Durchbruch nach der Haut. Einzelne Aktinomykome der linken Lunge.

Fall 2. 29jähriger Mann. Sektionsnummer 22. 1907.

Ausgedehnte Aktinomykose der rechten Lunge. Aktinomykotische Periostitis sämtlicher rechten Rippen. Siebartige Durchlöcherung der rechten Brusthaut. Ausgedehnte aktinomykotische Periostitis und Spondylitis der Wirbelsäule.

Fall 3. 31jähriger Mann. Krankengeschichte vom 16. III. 1905.[1]

Vielkammerige, aktinomykotische Leberabszesse. Ausgangspunkt Perityphlitis actinomykotica, Präparat der alten Sammlung.

Fall 4. 25jähriger Mann. Krankengeschichte vom 26. I. 1905.[1]

Ausgedehnte Leberaktinomykose (Präparat der alten Sammlung). Nach der makroskopischen Beschreibung der Lungen ist nicht mit Sicherheit zu entnehmen, ob als „graue, stecknadelkopfgroße Knötchen“ beschriebene Lungenveränderungen Tuberkel oder vielleicht teilweise aktinomykotische Knötchen waren. Eine Untersuchung des Lungengewebes hatte anscheinend nicht stattgefunden.

[1] Die pathologische Abteilung bestand damals noch nicht.



Hierzu kommen vier Fälle von chirurgischer Aktinomykose.

Fall 5. 49jähriger Mann. Journal Nr. 122. 1906.

Abszeß der rechten Thoraxseite. Sehr weiche gelbliche Granulationen mit einer Anzahl weißlicher Körner.

Fall 6. 30jähriger Mann. Journal Nr. 122. 1907.

Abszeß in der Ileocoecalgegend. Sehr weiche gelbliche und gelblichrote Granulationen, ohne makroskopisch wahrnehmbare Drusen.

Fall 7. 51jähriger Mann. Journal Nr. 246. 1907.

Ausschabung eines Abszesses der Lumbalgegend ohne makroskopisch deutliche Drusen.

Fall 8. 26jährige Frau. Journal Nr. 270. 1907.

Spaltung und Ausschabung eines Abszesses der Wirbelsäule. Makroskopisch keine Körnchen.

Im Sputum reichlich Aktinomyceskörner mit gut entwickelten Kolben.

Hierzu kommen nach Abschluß der Arbeit:

Fall 9. 18jähriger Mann. Journal Nr. 377. 1907.

Aktinomykotische Granulationen aus dem Becken mit makroskopisch erkennbaren Drusen. Bei der Sektion S. Nr. 33 1908 fand sich eine wahrscheinlich vom Proc. vermiformis ausgehende Aktinomykose des Beckens mit aktinomykotischer Thrombophlebitis der Beckenvenen und der Vena cava. Metastatische Abszesse der Lungen mit Aktinomycesdrusen.

Fall 10. 21jährige Frau. Journal Nr. 545. 1907.

Abszeß am Unterkiefer mit massenhaften Aktinomyceskörnern.

Zum Vergleich wurden hierzu zwei Fälle von Rinderaktinomykose herangezogen, die mir von der hiesigen Schlachthausdirektion liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt wurden. Sie betrafen eine ausgedehnte abszedierende Zungenaktinomykose und eine aktinomykotische Periostitis und Ostitis des Kiefers.

Zur Darstellung des Baues der Aktinomycesdruse ist eine insofern komplizierte Schnittfärbung nötig, als Gewebselemente, Mycel und Kolben mit Sicherheit voneinander unterscheidbar sein müssen. Es ist nämlich dann, wenn Zellen und Kolben gleiche Färbung aufweisen, oft gar nicht möglich, dieselben auseinanderzuhalten, da die der Aktinomycesdruse benachbarten in Zerfall begriffenen Leukozyten und die aus ihnen ausgetretenen Zellbestandteile den Kolben außerordentlich ähnlich sehen können.[1] Unzweifelhaft besitzen die unmittelbar in der Nachbarschaft der Kolbenschicht liegenden Zellen die Eigentümlichkeit, die Kolbenfärbung stärker anzunehmen, als die weiter abliegenden, was vielleicht damit zusammenhängt, daß die Ausscheidungsprodukte der Pilzdruse teilweise in

[1] **Benda**, Die morphologische Bedeutung der Aktinomyceskolben. *Münchener med. Wochenschrift.* 1900. S. 753.



die Umgebung diffundieren. Am auffälligsten erschien dieses Verhalten bei der Säurefuchsin-Kolbenfärbung, wo ein leuchtend roter Rand, der bei schwacher Vergrößerung einen Kolbenrand vortäuschte, sich bei stärkerer Vergrößerung in eine diffus gerötete kolbenfreie Zone auflöste.

Die Mycelfärbung ist einfach, die Gramsche Bakterienfärbung gelingt stets; ebenso gute Resultate gibt die Färbung mit Kristallviolett, die besonders dann anzuwenden sich empfiehlt, wenn es sich um eine Darstellung schlecht nach Gram darstellbarer Pilzfäden handelt.

Wesentlich schwieriger ist die Kolbenfärbung, wie schon aus der Verschiedenheit der Farbstoffe hervorgeht, die bei den einzelnen Autoren zur Verwendung kamen.

So gebraucht Boström[1] Pikrokarmin, Weigert[1] Orseille, Johne[2] Eosin, Israel[1] Orcein, Hanau[3] Säurefuchsin (das auch Schmorl[1] empfiehlt), Sata[4] den Fettfarbstoff Sudan III, Dunker[5] Fuchsin, Lubarsch[6] Karbolfuchsin, Babes[7], v. Kahlden[8], Birch-Hirschfeld[1] Anilin-Safranin, Schukewitsch[9] eine Färbung nach Ramon y Cajal.

Letztere Färbung habe ich nicht versucht, die übrigen versagen gelegentlich alle. Die Silberimprägnierung nach Levaditi hat keine Vorteile.

Die ungleichmäßigen Ergebnisse der Kolbenfärbung sind nicht etwa auf die Mangelhaftigkeit der angewandten Methode zurückzuführen, sie scheinen vielmehr mit dem wechselnden chemischen Verhalten der Kolben in Beziehung zu stehen. Die naheliegendste Erklärung würde die sein, welche annimmt, daß die Färbbarkeit der Kolben mit den oben aufgezählten sauren Farbstoffen an bestimmte Abscheidungsprodukte der Pilzelemente geknüpft sind, die nicht immer vorhanden zu sein brauchen.

Als bequemste, kürzeste und im allgemeinen zum Ziele führende Kolbenfärbungsmethode hat sich mir folgende Färbung ergeben, welche die Zellen schwärzlich, das Mycel blau, die Kolben ziegelrot wiedergibt. Der Hergang ist in kurzem folgender:

Härten der Gewebsstücke in Formalin, Alkohol (blutreiche, frische Granulationen am besten sofort in absolutem Alkohol, um die lästigen Formalin-Blutfarbstoffniederschläge zu vermeiden). Einlegen in Paraffin

[1] Schmorl, *Untersuchungsmethoden*. S. 271—273.
[2] Baumgartens *Jahresberichte*. 1891. Referat S. 352.
[3] *Korrespondenzbl. f. Schweizer Ärzte*. XIX. 1889. Sep.-A.
[4] *Centralblatt für allgem. Pathologie*. Bd. XI. S. 97.
[5] *Zeitschrift für Fleisch- u. Milchhygiene*. 1891. I. S 56.
[6] Siehe weiter unten.
[7] Virchows *Archiv*. 1886. Bd. CV. S. 511.
[8] v. Kahlden, *Technik der histolog. Untersuchung*. S. 114.
[9] Baumgartens *Jahresbericht*. 1903. S. 585.



nach völliger Wasserentziehung, wie sie durch die Lubarschsche Anilinölmethode gewährleistet ist.

(Zwischen Alkohol: Xylol völlige Aufhellung bis zur Durchsichtigkeit in Anilinöl.)

Aufkleben der Schnitte (10 μ) nach der japanischen Methode, Entparaffinieren.

Färben mit etwas älterer Eisenhämatoxilinlösung[1] 15 Sekunden, Abspülen mit Wasser.

Färben mit einer 40 prozent. alkoholischen übersättigten Safraninlösung (Grübler, wasserlösliches Safranin), die längere Zeit gereift hat, bis der Farbstoff sich einzudicken beginnt.

Abspülen mit Wasser.

Differenzieren mit einer gesättigten wäßrigen Pikrinsäurelösung (5 bis 15 Sekunden).

Alcohol absolutus, bis sämtliches Safranin ausgezogen ist. Wasser.

Färbung mit Anilingentianaviolett nach Lubarsch[2] 1 Minute. Lugolsche Lösung $^1/_2$ Minute.

Mit Alcohol absolutus und Anilinxylol (Anilinöl, Xylol āā) völlig entfärben.

Alkohol. Xylol. Balsam.

Es gelingt leicht mit dieser Methode in einigen Stunden Serien von 60 Schnitten zu färben. Ist die Färbung gut gelungen, dann wird das Safranin selbst von den Kernkörperchen völlig abgegeben.

In einigen Fällen, wo bei dieser Methode die Kolbenfärbung versagte, leistete eine von Lubarsch ausgearbeitete, seit vielen Jahren verwendete, aber noch nicht veröffentlichte Färbemethode gute Dienste. Es handelt sich dabei in der Hauptsache um eine Kombination der Weigertschen Bakterienfärbung mit der Russelschen Fuchsinfärbung. Sie setzt sich aus folgenden drei Akten zusammen:

1. Weigertsche Färbung, Wasser.

2. Färben mit einer 2 prozent. Karbolfuchsinlösung 10 Minuten. Abspülen mit Wasser ca. 3 Minuten, Entfärben mit Alkohol $^1/_2$ bis 2 Min.

3. Mit Karbolsäure-Jodgrünlösung[3] erwärmen.

---

[1] Schmorl S. 83, Weigerts Eisenhämatoxylinlösung = A + B āā.
A 1 grm Hämatoxylin in 100 ccm 96 prozent. Alkohol.
B Liqu. ferri chlorat. 4·00, Aq. dest. 95·0, Acid. hydrochl. 1·0.

[2] Lösung 1: 33·0 Alkohol + 9·0 Anilinöl + Gentianaviolett i. Überschuß.
Lösung 2: konz. wässerige Gentianaviolettlösung.
Zum Gebrauche: Mischung von 3 Teilen v. Lösg. 1 mit 17 Teiln. v. Lösg. 2.

[3] Wie Karbolfuchsin zubereitet.



Differenzieren mit Alkohol, eventuell unter Nachhilfe von Anilinxylol, Xylol, Balsam.

Kerne blaugrün, Mycel blau oder rötlich, mitunter etwas verwaschen, da das gesamte Mycellager eine diffuse Färbung annimmt, Kolben sehr schön, leuchtend rot. In den erwähnten Fällen, in denen die übrigen Methoden versagten, nehmen allerdings die Kolben nicht eine rote, sondern eine blaugrüne Färbung an, während dann, wenn die Karbolfuchsinfärbung vorschriftsmäßig ausfiel, auch die Safraninmethode nicht im Stich ließ.

Da die obenangeführte Eisenhämatoxylin-Safraninmethode in sämtlichen zehn Fällen von Aktinomykose mit wenigen Ausnahmen befriedigende Resultate gab, ist bei den folgenden morphologischen Betrachtungen diese Methode hauptsächlich zugrunde gelegt, wobei, wenn es nötig erscheint, auch die Ergebnisse anderer Methoden gestreift werden. Die beigegebenen Photogramme[1] sind sämtlich in der Weise hergestellt, daß die Negative auf Bromsilberpapier schwach kopiert und unter gleichzeitiger Betrachtung der Originale unter dem Mikroskop mit den entsprechenden Farben übermalt wurden, so daß die Reproduktion so weit es irgend möglich ist, dem Originalpräparate gleicht.

Wie bereits eine flüchtige Betrachtung dieser Bilder zeigt, kann man zwei Haupttypen der Aktinomycesdrusen unterscheiden, zwischen denen die mannigfaltigsten Übergänge stattfinden, den Kolbentypus und den Myceltypus, je nachdem das eine oder andere Element im Vordergrunde steht. Zwischen beiden rangiert, wenn ich mich so ausdrücken darf, die vorschriftsmäßige Literaturdruse. Sowohl der reine Kolbentypus, wie der reine Myceltypus sind selten, kommen aber zweifellos vor.

Ich beginne mit dem Mitteltypus, da von ihm aus am besten die verschiedenfachen Veränderungen nach beiden Seiten der Entwicklung hin verfolgt werden können. In ihm finden sich Kolben und Mycel gleichmäßig ausgebildet, die Kolben als intensive rote Randzone, das Mycel als blaues sich verästelndes Fadengeflecht im Innern der Druse. Wie indessen schon bei flüchtiger Betrachtung zu erkennen ist, steht das blaugefärbte grampositive Mycel zu den Kolben in keinerlei Beziehung. Wenn es auch an einzelnen Stellen bis zum Kolbenrande heranreicht, so ergibt sich bei Gebrauch der Mikrometerschraube, daß die Mycelfäden nicht in eine kolbige Anschwellung auslaufen, sondern den Kolben unverändert aufliegen. Die verschiedenen aus der Literatur[2] hinreichend bekannten

[1] $^{1}/_{12}$ Ölimmersion, Okular I. Bei Fig. 3, Taf. V Okular III. Kleiner Zeissscher mikrophotographischer Apparat. Grünscheibe.

[2] Zusammenfassung der Literatur in Kolle-Wassermanns *Handbuch*, Bd. II, auch in *dieser Zeitschrift*, Bd. XLII, Mertens Beiträge zur Aktinomykoseforschung, wo sehr gute Kolbenabbildungen; am Schlusse ausführliches Literaturverzeichnis.



Formen, diphtheriebazillenähnliche Stäbchen, Schraubenzieher-, Schachtelhalm-, Federähnliche Gebilde bis zu den septierten an Schimmelpilze erinnernden Ausläufern sind in Taf. V, Fig. 3 deutlich zu erkennen.

Die radiär gestellten Kolben sitzen meist auf einer besonders intensiv rot gefärbten pyramidenförmigen Scheibe wie die Finger am Handteller, bisweilen kann noch eine Art Stiel unterschieden werden, der sich an die Pyramide schließt wie der Vorderarm an die Hand. Selbst da, wo ausgedehnte rote Rasen zu finden sind, die am Rande dicht mit dünnen Kolben, die „wie Gras aus der Erde“ schießen, besetzt sind, ist oft noch deutlich die Zusammensetzung aus einzelnen Pyramiden zu erkennen (Taf. V, Fig. 3). Wo die Kolben quer getroffen sind, bildet der Querschnitt eine meist gleichmäßig rote Scheibe, doch ist mitunter eine konzentrische Schichtung zu erkennen, indem entweder der zentrale Teil, bisweilen auch der periphere Teil die Safraninfärbung schlecht oder gar nicht annimmt. Während die pyramidenähnlichen Scheiben, denen die Kolben aufsitzen, eine große Affinität zu der Safraninlösung besitzen, ist dies bei den fingerförmigen Fortsätzen, die ich kurz als Sekundärkolben bezeichnen will, keineswegs der Fall. Vielfach ist nur der unterste Teil des Kolbens rot gefärbt, die Spitze ist farblos, oder der gesamte Kolben ist farblos und nur am basalen Teile ist ein rot gefärbter Mycelfaden zu erkennen, der als Zentralfaden sich im Kolben verliert. Häufig ist die Kolbenspitze nach Gram darstellbar, seltener, wie Taf. V, Fig. 2 und 3 besonders deutlich zeigen, der ganze Sekundärkolben. Auch finden sich zwischen den umliegenden Leukozyten derartige blaue abgelöste Kolben. Mitunter (Taf. V, Fig. 3) ist der unterste Teil des Kolbens grampositiv, dann folgt ein leuchtend rotes Zwischenstück, dem wieder eine blaue Kappe oder mehrere grampositive Seitenästchen aufsitzen. Bisweilen ist auch nur der äußere Rand des Kolbens blau, das Innere rot gefärbt, und endlich kann der Kolben eine Mischfarbe zwischen blau und rot sowohl im Ganzen wie in einzelnen Teilen annehmen. Im Verlaufe des Kolbens finden sich auch vielfach helle Lücken, sowie eingesprengt rote, seltener blaue Körnchen. Die Mannigfaltigkeit der Kolbenformen ist eine unendliche, der Keulentypus herrscht im allgemeinen vor.

Bedeutend in den Vordergrund tritt die Kolbenentwicklung in Herden, wie sie Taf. VI, Fig. 4 wiedergibt. Hier findet sich die im allgemeinen seltene Erscheinung, daß der Stammkolben sich fast in geometrischer Progression bis zum vierten Gliede teilt, wodurch eigentümliche Besenreiser ähnliche Bildungen entstehen. Ein Teil des Mycels und zwar der weitaus größere ist mit Safranin gefärbt, zeigt in seinem Verlaufe kolbige Anschwellungen und verliert sich oft ohne Grenze in den baumartigen Endästen, während der kleinere Teil des Mycels nach Gram gefärbt, teils



im Zentrum liegt, teils sich zwischen den Kolben hindurch nach außen drängt. Würden die sekundären und tertiären Kolbenglieder miteinander durch die Ausscheidungsprodukte des Pilzes stark miteinander verklebt sein, wie es in einzelnen Teilen der Druse der Fall ist, dann wäre der Unterschied von den zuerst aufgeführten Drusen kein wesentlicher.

Einen erheblichen Unterschied zeigen dagegen Aktinomycesdrusen, die bei der aktinomykotischen Spondylitis des oben angeführten zweiten Falles fast die Norm bildeten, Drusen, die fast den reinen Kolbentypus repräsentieren. Ein strukturloses bräunliches Mittelfeld findet sich umrandet von schmalen roten Streifen, die bisweilen auch eine bläuliche Farbe annehmen und von denen aus dünne teils blaue, teils rote, teils aus roten und blauen Teilen zusammengesetzte Kolben sich erheben. Bei ausschließlicher Gramfärbung färbte sich auch ein Teil der roten Kolben blau. In einzelnen Herden fanden sich noch vereinzelte sich verästelnde Mycelfäden von kurzer Form.

Als das Endglied der Entwicklungsreihe nach dem Kolbentypus hin sind die bei Rinderaktinomykose gefundenen Herde anzusehen. Hier gelang es nicht, auch nur einen einzigen Mycelfaden in vielen Schnitten, in denen reichlich Drusen vorhanden waren, nachzuweisen. Zugleich zeigten die Kolben, welche wie Knöspchen um ein meist gelblich gefärbtes Feld herum saßen, die primitivsten Formen, plumpe fast rundliche, teils auch längere Stäbchen, die nur in ihrer Anordnung als Randglieder einer Druse sich als Aktinomyceskolben dokumentierten. Tinktoriell verhielten sich diese Stäbchen insofern eigentümlich, als sie bei der Boströmschen Methode sich nicht rot, sondern blauviolett färbten, auch nahmen sie basische Farbstoffe (Boraxmethylenblau) an, andererseits konnten sie auch durch saure Farbstoffe zur Darstellung gebracht werden, besonders gut nach der Lubarschschen Färbung mit Karbolfuchsin.

Ähnliche rudimentäre Kolben fanden sich mitunter auch bei menschlicher Aktinomykose (Fall 5). Nur konnte hier stets reichlich entwickeltes Mycel, das meist nur kurze Fäden bildete, nachgewiesen werden.

Ebenso allmählich wie von dem Mitteltypus der Aktinomycesdruse der Übergang zu dem Kolbentypus erfolgt, geht auch der Übergang zu dem reinen Myceltypus vor sich. Während die Kolbenformen der Aktinomycesdrusen eher einem Stechapfel gleichen als einer Aktinie, ist die Bezeichnung Strahlenpilz bei den Mycelherden fast noch eher gerechtfertigt, besonders bei solchen Herden, wie sie in Taf. VI, Fig. 5 zur Darstellung gebracht sind.

Um ein zentrales diffus gerötetes und mit leuchtend roten Körnchen, zwischen denen ein rotes zartes Mycelgeflecht liegt, besetztes halbmondförmiges Feld gehen wie Sonnenstrahlen teils zarte, teils sehr feste und



starre Mycelfäden aus, die vielfach am äußersten Ende ein rotes Körnchen tragen, auch mitunter im Verlaufe der Fäden von roten und blauen Körnchen unterbrochen sind. Rotes Mycel findet sich nur in der Nachbarschaft des zentralen Keimlagers, von dessem Rande sich auch spärliche, dafür um so voluminösere kolbige Bildungen erheben. In anderen Herden nehmen die kolbigen Elemente noch monströsere Formen an, teils wie Pfeilspitzen, teils wie langgestreckte, gewundene wurstförmige Schläuche zwischen die Mycelien sich schiebend, die an diesen Herden häufig kleine kolbige Auftreibungen von grauem Farbton annahmen, der auf die Eisenhämatoxylinvorfärbung zurückzuführen ist.

Je mehr der Myceltypus in den Vordergrund tritt und der Kolbentypus verlassen ist, um so unregelmäßiger wird in der Regel die Form der Druse. Vielfach finden sich Herde wie in Fig. 6, Taf. VI, ein hufeisenförmiges Mycellager, an dessen einer Seite eine Reihe von roten Kolben aus einer schmalen roten Randzone hervorgeht, während auf der anderen Seite ein grampositiver Faden sich deutlich zu einem ebenfalls grampositiven Kolben verdickt. Es entstehen oft wunderbar kontrastreiche Bilder, wenn ein großer Teil des Mycels und zwar die dichtesten verklebten Geflechte und die Körnchen eine intensiv rote Zone bilden, von der aus die peripheren längeren, nicht verfilzten, tiefblauen Mycelfäden in phantastischen Windungen zwischen den Eiterzellen der Umgebung durchgleiten. Solche scharfen Kontraste zwischen rotem und blauem Mycel erhält man allerdings nur bei nicht zu intensiver Nachfärbung mit der Gramschen Methode; bei längerer Gramfärbung eventuell unter leichtem Erwärmen behalten auch viele der sonst mit Safranin gefärbten Fäden noch den blauen Farbstoff bei. Dagegen lassen sich selbst bei stärkster Gramfärbung die gewöhnlichen Kolben niemals blau darstellen, ebenso wie die ausgeprägten Mycelien schon die leichteste Gramfärbung annehmen.

Neben den hufeisenförmigen Drusen finden sich besonders häufig lange fast nur aus Mycel bestehende Girlandengewinde, oft auch nur flache halbmondförmige Scheiben, die durch das Auswachsen der Mycelien nach der konkaven Seite Ähnlichkeit mit einer Qualle erhalten. Kolben kommen bei all diesen Herden vereinzelt sowohl an der konkaven wie an der konvexen Seite vor, sie nehmen mit seltenen Ausnahmen eine intensiv rote Färbung an und lassen sich meist auf ein rotes Keimlager zurückführen, von dem sie ihren Ausgang nehmen (Taf. VI, Fig. 6).

Völlige Kolbenlosigkeit und ein sehr lockeres Mycelgeflecht finden sich besonders in aktinomykotischen Abszessen (Fall 9 und 10). Vielfach sind große Drusen zusammengesetzt aus kleineren Fadenballen. Die Zwischensubstanz der Fäden färbt sich mit Eisenhämatoxylin schwach grau, sie erscheint am Rand oft zerklüftet, aber ohne Kolbenähnlichkeit; ihre



Entstehung dürfte sie eher zugrunde gegangenen zelligen Elementen als der Pilzdruse selbst verdanken. Untersucht man derartige Drusen im frischen Zustande, so ist man erstaunt, wie deutlich ein Kolbenmantel ausgeprägt ist, färbt man die Herde, so löst sich (worauf schon Boström aufmerksam machte) der Kolbenrand auf, und man sieht überhaupt keine Kolben mehr. Es handelt sich demnach nicht um eigentliche Kolben, sondern nur um lösbare, an den Mycelien haftende Pilzsekrete. Hauptsächlich wohl auf Grund dieser Erfahrung hat Boström seine Hypothese über die Natur der Kolben, die er als tote Gebilde, unlöslich gewordene Pilzausscheidungen und gequollene abgestorbene Pilzfäden betrachtet, aufgestellt, die sicher nicht für alle Kolben stimmt.

Die zusammengesetzten Drusen bilden häufig sehr regelmäßige rosettenförmige Bildungen und können respektable Größe, fast bis zur Größe einer Erbse, erreichen.

Als einen reinen Myceltypus, der durch Bildung randständiger, homogener strukturloser, die Kolbenfärbung annehmender Massen eine besondere Stellung einnimmt, kann man eine Herdform auffassen, die relativ häufig im aktinomykotischen Granulationsgewebe gefunden wird. Die Mycelien sind hier außerordentlich rudimentär, verraten sich nur durch die seitlichen Knöspchen als echte Fäden. Die roten Stäbchen sind im Durchschnitt viel zarter als die grampositiven. Die Körnchen sind ebenfalls intensiv leuchtend rot gefärbt.

Bei der Betrachtung der so verschiedenartigen Drusenbilder drängt sich unwillkürlich der Gedanke auf, welchen Ursachen der jeweilige Aufbau der Drusen zugeschrieben ist, und besonders wodurch auf der einen Seite die Neigung Kolben, auf der anderen Mycel zu bilden bestimmt ist. Nochmals kurz die Typen der beobachteten Aktinomycesdrusen (Safranin-Gramfärbung) zusammengestellt ergibt sich:

A. Kolbentypus
1. nur gramnegative Kolben, kein Mycel, Kolben kurz gedrungen, um eine homogene Masse randständig angeordnet;
2. z. T. grampositive Kolben. Sehr spärlich kurze Mycelfäden im zentralen Teil der Druse, oft kein Mycel;
3. sich mehrfach verästelnde kolbige Bildungen, gut entwickeltes Mycel, in der Entwicklung gegenüber den Kolben zurücktretend. (Ab. 4).

B. Mitteltypus
1. gramnegative Kolben, grampositives Mycel, Ab. 1, beide Formen gleichmäßig entwickelt;
2. gramnegative, pyramidenförmige Randzone mit grampositiven Sekundärkolben. Vielfach Kolbenspitzen grampositiv. Grampositives zentrales Mycel. (Ab. 2, 3.)

C. Myceltypus:

1. rotes Keimlager mit rotem verfilzten Mycel, peripher reichlich grampositive Mycelien, spärliche rote, von einem roten Keimlager ausgehende Kolben; einzelne aus grampositiven Mycelien hervorgehende grampositive Kolben. Monsterkolben. (Ab. 5, 6.)
2. reine Mycelherde, vielfach aus kleinen Herden zusammengesetzte rosettenförmige Bildungen.
3. Herde, die nur aus sehr kurzen, sich oft nur einmal verästelnden stäbchenähnlichen Mycelien bestehen. Am Rand schmale Säume von strukturlosen, mit Safranin intensiv färbbaren Massen. Keine Kolben.

Unterart:

4. Körnchenhaufen, nur in jungen Herden, oft in Riesenzellen eingeschlossen.

Diese Typen verteilen sich auf die 10 Fälle von menschlicher und zwei Fälle tierischer Aktinomykose folgendermaßen:

Fall 1.	Lungenaktinomykose:	rechte Lunge A_3 $B_{1\ 2}$. (Ab. 4, 1, 2.) linke Lunge C_1.
Fall 2.	Lungenaktinomykose: Knochenaktinomykose:	$B_{1\ 2}$ C_1. A_2.
Fall 3 u. 4.	Leberaktinomykose	$C_{2\ 3\ 4}$, selten B_1.
Fall 5.	Abszeß d. Thoraxseite:	B_1 kleiner Kolben wie bei A_1, kurzes Mycel.
Fall 6.	Abszeß der Ileocoecalgegend:	C_1 C_3, vereinzelte Kolben
Fall 7.	Abszeß d. Lumbalgeg.:	C_3.
Fall 8.	Abszeß im Bereich der Wirbelsäule:	C_1 (Girlanden- u. Medusenformen). (Ab. 6.)
Fall 9.	Abszeß der Ileocoecalgegend, einzelne metastat. Lungenabszesse:	C_2.
Fall 10.	Abszeß des Kiefers:	C_2.
Fall 11 u. 10.	Rinderaktinomykose:	A_1.

Oder: Kolbentypus:	Knochenaktinomykose, Lungenaktinomykose.
Mitteltypus:	Lungenaktinomykose.
Myceltypus:	Leberabszesse, aktinomykotische Granulationsgewebe. Metastatische Lungenabszesse.

Sieht man von den beiden Rinderaktinomykosefällen, die bei ihrer völligen Mycellosigkeit eine Sonderstellung einnehmen, die indessen bei der Beurteilung der Kolbenbildung wohl beachtet werden muß, ab, so lassen



sich die Ergebnisse auch in die Formel kleiden: je größere Wachstumsfreiheit die Drusenelemente besitzen, desto stärker die Neigung, Mycel zu bilden, je stärker die Wachstumsbehinderung, desto deutlicher das Streben der Kolbenbildung. Als prägnante Beispiele hierfür kann auf der einen Seite die Aktinomycesdruse gelten, die, zwischen Knochenbälkchen eingeengt, fast reinen Typus einer Kolbendruse zeigt, auf der anderen Seite die in einem außerordentlich weichen und schlaffen Granulationsgewebe, das fast nur aus Eiterzellen, Blutungen und einzelnen lockeren Bindegewebszellen besteht, vorgefundenen Drusen, wie sie in Fall 8, 9 und 10 vorwiegend vorhanden waren, die aus Mycel bestanden. Die Lunge steht gewissermaßen in der Mitte, insofern als hier in der Umgebung der Drusen das an elastischen Fasern reiche Lungengewebe einen gleichmäßigen Druck auf den Aktinomycesherd ausübt. Schon Gasperini[1] hatte 1892 ausgesprochen, daß die Keulen „als spezielle Reaktion des Pilzes, hervorgerufen durch die Hindernisse, die seinem Wachstum entgegengestellt werden", aufzufassen sind, ein Gedanke, den Lubarsch[2] in seiner Arbeit über die Strahlenpilzbildung bei Tuberkelbazillen und tuberkelähnlichen Pilzen schärfer dahin präzisierte, daß die Kolben Hemmungsmißbildungen seien. Das ist für den Tuberkelbazillus und seinen Verwandten, wo wir den Normaltypus, das Stäbchen, kennen, zweifellos richtig; für die Aktinomyceskolben scheint mir der Ausdruck Mißbildung zu weitgehend und besser durch den Ausdruck Hemmungsbildung ersetzt. Denn was hier eigentlich das Normale vorstellt, dürfte mit Sicherheit nicht festzustellen sein, in den Fällen von Rinderaktinomykose sind die Kolben die normalen Bestandteile, ebenso wie in manchen Herden die kurzen stäbchenähnlichen Mycelien.

Schon das Vorkommen reiner Kolbenherde in relativ weichem Granulationsgewebe, wie bei der abszedierenden Zungenaktinomykose vorhanden war, beweist, daß die „Hemmungstheorie" nicht die einzige Lösung der Kolbenfrage sein kann; auch kommen da, wo die günstigsten Verhältnisse für reine Mycelbildung vorliegen, Kolbenbildungen vor. Man wird daher diese Theorie, die zweifellos für viele Fälle zutrifft, nicht als einzige Erklärung für die Morphologie der Aktinomyceselemente annehmen, und nicht allein auf äußere mechanische Einwirkungen die Kolbenbildung zurückführen, sondern auch in gewissen inneren biologischen, vielleicht vererbbaren Eigentümlichkeiten des Aktinomycespilzes selbst suchen, die uns ebenso unbekannt sind, wie etwa die Ursache des Auswachsens der Staubgefäße zu Blütenblättern.

[1] Baumgartens *Jahresberichte*. 1892. — *Rivista generale ital. di clin. medic.* 1892.

[2] O. Lubarsch, Zur Kenntnis des Strahlenpilzes. *Diese Zeitschrift*. 1899. Bd. XXXI.

Auch andere Theorien sind aufgestellt worden. So nimmt Boström an, daß, je mehr das Gewebe über den Eindringling Herr wird, desto stärker das Absterben des Pilzes und damit die Aufquellung bzw. Kolbenbildung erfolgen muß; er betrachtet daher Mycelherde als junge, Kolbenherde als ältere Stufen der Drusenentwicklung. Ferner ist zur Erklärung der aktinomykotischen Abszesse, in denen sich vorwiegend Mycelfäden finden, die Symbiose mit anderen Eiterung erregenden Bakterien — besonders Staphylokokken — herangezogen worden. Auch soll die allmählich im Körper sich steigernde Virulenz des Aktinomycespilzes zu stärkerer Gewebsreaktion, die zur Eiterung führt, Anlaß geben. Dadurch wieder wäre die Form der Druse erklärt. Alle diese Hypothesen sind bei der Erklärung, warum in dem einen Fall die, im anderen jene Form der Druse vorliegt, zu berücksichtigen. Ausschlaggebend ist keines dieser Momente als alleinige Entstehungsursache.

Über die Verbreitung des Aktinomycespilzes und den Aufbau der Druse kann man sich folgendes Bild entwerfen, welches im ganzen sich mit den in der Aktinomycesliteratur sich vorfindenden Angaben deckt. Die Verbreitung der Aktinomykose im menschlichen Körper ist eine lokale, vom Ursprungsherd nach der Peripherie fortschreitende, nicht eine metastatische.[1] Auch in den Fällen, wo in der nicht primär erkrankten Lunge Herde zu finden sind, dürften diese durch rein bronchialen Weitertransport entstanden sein; lagen doch in manchem mikroskopischen Bronchialquerschnitte der primär erkrankten Lunge bis zu drei Drusen. Durch Ablösung kleiner Teile vom Ursprungsherd und Weitertransport durch die Gewebszellen, Auswachsen der fast stets in den abgelösten Partikeln — besonders häufig findet man in der Lunge abgelöste Pyramiden weit vom Herde entfernt — enthaltenen Körnchen, die nach den Untersuchungen von Boström, Bérard, Nicolas, Doepke, Mc. Fadyean, Israel u. a. als Keimlinge anzusehen sind, entstehen die ersten Herdchen in der Umgebung. Gelegentlich werden auch Teile von Mycelfäden, sowie Kolben, sofern sie Körnchen enthalten, durch Weiterwanderung in Gewebszellen Anlaß zu neuen Herden geben.

Die Ursache der Drusenbildung ist in zwei Punkten erschöpft, geringe Virulenz und Fähigkeit zur Aufquellung und Verklebung.

Mit den einzelnen Elementen würden, da ihnen toxische Eigenschaften abgehen, die Gewebszellen bald fertig werden. Es ist

[1] Mit den seltenen Ausnahmen, wo infolge aktinomykotischer Erkrankung der Wand größerer Gefäße reichlicher aktinomykotisches Material in die Lunge bzw. in andere Körperorgane transportiert dort metastatische Abszesse hervorruft. Vgl. auch Benda, *Münchener med. Wochenschrift*, 1900, S. 372, wo zwei Fälle metastasierender Aktinomykose erwähnt sind.



ja auch klinisch auffallend, wie blühend und gut genährt selbst schwere Aktinomykosefälle noch aussehen können, und pathologisch-anatomisch interessant ist, wie es im Gegensatz zu anderen osteomyelitischen Prozessen im Knochen nicht zu Nekrose, sondern zur Anlagerung von Knochenlamellen an die vorhandenen Knochenbälkchen kommt (Fall 2).

Durch das Aneinanderkleben der ersten Pilzelemente wird den andringenden Leukozyten der erste Wall vorgeschoben und zugleich bildet das von den Pilzen abgesonderte Sekret möglicherweise für die jungen Keime eine Art Nährboden, in dem sie ungestört auswachsen können. Besonders in den Fällen von Leberaktinomykose fanden sich häufig in enormen Riesenzellen teils ganz aus Körnchen zusammengesetzte, teils schon eine beginnende Mycelentwicklung zeigende Herdchen, in denen die diffuse Rotfärbung auf eine Sekretion der Keime schließen läßt. Mc. Fadyean[1] unterscheidet in der Entwicklung der Aktinomycesdruse folgende drei wichtige Stufen:

1. Ausgangspunkt Kokken.

2. Bildung von Kokkenhaufen.

3. Auswachsen der Kokken zu Fäden, Segmentierung der Fäden zu Stäbchen und Kokken, Degeneration derselben zu Kolben.

Weder der Ausdruck Sporen noch Kokken ist befriedigend. Gegen ersteren wendet sich besonders Mertens, indem er darauf hinweist, daß den Aktinomycessporen die Resistenz von Sporen fehlt. Der Ausdruck Kokken wird für eine bestimmte Gruppe von Mikroorganismen reserviert, deren Haupteigenschaft die unveränderliche Kugelgestalt ist. Zweckentsprechender scheinen mir die Begriffe Körnchen oder Knospen, die in der Literatur bereits vielfach angewandt sind.

Behalten die aufwachsenden Mycelien die Eigenschaft der Aufquellung und Sekretion, so bilden sie Kolben und erscheinen als rotes Mycel, legen sie diese Eigenschaften ab, was sich färberisch durch leichte Annahme der Gramschen Färbung äußert, so gewinnen sie die Eigenschaft, zu langen relativ starren Fäden auszuwachsen, die sich ihrerseits in Stäbchen und Körnchen segmentieren können. Bisweilen ist die ausgesprochene Neigung vorhanden, nur kurzes Mycel zu liefern. Die zunächst im Verlaufe der Mycelfäden meist grampositiven Körnchen verlieren beim Auswachsen die Affinität zur Gramfärbung; ob sie sich direkt zu weiteren Körnchen zu vermehren imstande sind, wie Mc. Fadyean annimmt, ist wahrscheinlich, aber nicht sicher bewiesen.

[1] Mc. Fadyean, The morphology of Actinomyces. *Brit. med. Journ.* 1889. — Baumgartens *Jahresber.* 1889.



Beim Auswachsen des Kolben bildenden Mycels verkleistern infolge Ausscheidung einer Substanz die Äste, die sich besenreisähnlich nach der Peripherie der Herde erstrecken, und es erscheint mikroskopisch die öfter erwähnte Pyramidenform, die nur das Sekretionsprodukt, eine tote Masse, in der aber noch Pilzelemente liegen, darstellt. Verkleben vieler solcher Pyramiden, dann entstehen die breiten roten Randsäume mit den sekundären Sprossungen am Rande. Schließlich kann der ganze Kolbensaum zu einer hornigen Masse zusammensinken, die dann beim Einlegen, Entwässern, Schneiden des Gewebes usw. in große holzscheitähnliche Bildungen zerklüftet ist, von denen jedes Segment noch die ursprüngliche Pyramide darstellt. Sind dann die Kolben abgestorben, dann sehen wir in der Tat das, was Boström generalisieren möchte, nämlich tote nicht mehr entwicklungsfähige Gebilde.

Interessant ist, daß die eben infolge der Absonderung und Verklebung der Mycelien homogen gefärbten Randsäume bei einer Färbung mit Cresyl echtviolett (wäßrige Lösung) und differenzieren mit Gieson eine smaragdgrüne Färbung annehmen können, die gleiche Färbung, die auch Hornsubstanzen bei dieser Methode zeigen.

Ist das primäre gram wenig empfindliche Mycel auf der einen Seite zum Kolben, auf der anderen zum grambeständigen Mycel ausgewachsen, so ist damit zugleich eine Differenzierung eingetreten, insofern, als nunmehr weder die Kolben zu Mycel, noch die grampositiven Mycelien zu Kolben sich weiterentwickelten. Die sekundären Kolben können wohl die Gramfärbung annehmen und damit ihre Mycelnatur beweisen, auch kann vereinzelt das grambeständige Mycel meist grampositive kolbige Anschwellung zeigen; diese Fälle sprechen nur für die gleichartige Herkunft beider Formen und dürfen nicht generalisiert werden.

Mit der Eigenschaft, den Pilzkörper zu verschleimen und in den verschiedenen Formen für die Gramsche Färbung empfänglich oder nicht empfänglich zu sein, steht der Aktinomycespilz keineswegs allein da. Man findet in der Entwicklung gewisser, aus der Gruppe des Bacillus mucosus stammenden Bakterien, die so häufig als Plattenverunreinigung vorkommen und nach etwa 2 bis 3 Wochen millimeterhohe morchelähnliche Gebilde darstellen, alle Phasen vereinigt, die Auflösung des Pilzes vom Rande her in eine schleimige Masse bis zur Auflösung der Stäbchen, die Verschleimung ganzer Pilzrasen, das massenhafte Auftreten von Körnchen, das Auswachsen der Bakterien zu langen Fäden, die durch Aufquellung die wunderlichsten Formen annehmen können, und endlich die Neigung zur Annahme der Gramschen Färbung.

Die in der Einleitung aufgeworfene Ansicht, daß in den Kolben gewissermaßen Abwehrvorrichtungen, in den Mycelien Fortpflanzungsformen



zu sehen sind, hat zweifellos eine gewisse Berechtigung. Denn die Kolben stellen vielfach nur homogene gleichmäßig gequollene Mycelfäden ohne Körnchen und ohne Zentralfäden dar, sind also wohl nicht weiter fortpflanzungsfähig und demnach nur reine Abwehrvorrichtungen, denn unzweifelhaft ermöglicht die eigenartige Figuration der Randteile der Druse einen wirksamen Schutz gegen eine Auseinandersprengung der Druse, die dem langsam wachsenden Pilze verderblich sein müßte. Bewiesen ist indessen die Anschauung, daß selbst derartige Kolben, die als tote Gebilde erscheinen, wirklich abgestorben sind, keineswegs sicher, denn alle experimentellen Versuche müssen an der Unmöglichkeit, einzelne Kolben zu isolieren, scheitern. Ja die Fälle von Rinderaktinomykose mit reiner Kolbenbildung und zwar Bildung von Kolben, die ebenfalls nur homogene gequollene Stäbchen darstellen, sprechen eigentlich dafür, daß auch in den Drusen, die bei menschlicher Aktinomykose gefunden wurden, auch anscheinend tote Gebilde noch weiter entwicklungsfähig sein können. Manche Kolbenformen, die sich durch ihren Reichtum von Körnchen auszeichnen, stellen sicher sogar bereits neue Entwicklungsreihen dar und können als eine Art Sporangien[1] aufgefaßt werden. Somit erfährt die vom naturwissenschaftlichen Standpunkte interessante Annahme einer Arbeitsteilung doch eine erhebliche Einschränkung.

Auf einen Punkt bei der Untersuchung aktinomykotischer Granulationen möchte ich noch aufmerksam machen. Im allgemeinen gilt die Vorschrift, bei Verdacht auf Aktinomykose nach den typischen weißlichen und gelblichen Körnchen zu suchen. Mit Rücksicht auf die Fälle, in denen nur Mycelien vorliegen, die der makroskopischen Untersuchung entgehen können, halte ich es für zweckmäßiger, die gesamten Granulationen zu fixieren und in Serienschnitte zu zerlegen, die mit Auslassung eines oder mehrerer Schnitte aufgeklebt und durchforscht werden. Hat man einmal die Granulationen durch Nadeln auseinandergerissen, dann ist die Untersuchung im Schnitt fast unmöglich gemacht.

Kurz zusammengefaßt sind die Ergebnisse der Aktinomykoseuntersuchungen auf Grund einer Eisenhämatoxylin-Safranin-Gramfärbung folgende:

1. Es lassen sich zwei Hauptgruppen von Aktinomykosedrusen unterscheiden, der Kolbentypus und der Myceltypus, die zahlreiche Übergänge aufweisen.

2. Die Kolben sind teils als Hemmungsbildung (**Lubarsch**) aufzufassen, teils auf unbekannte in dem biologischen Verhalten der Drusen-

[1] Im weitesten Sinne nämlich „Keimbehälter“, nicht streng botanisch genommen.



elemente selbst liegende Entstehungsursachen zurückzuführen. Im frischen Präparate als Kolben imponierende Gebilde verschwinden oft bei nachheriger Fixierung, sind demnach nur lösliche Produkte der Pilzfäden (Boström), keine echten Kolben.

3. Drusen mit vollentwickeltem Kolbenmantel besitzen meist Kugelform, Drusen mit vorwiegender Mycelentwicklung häufig Hufeisen-, Halbmond- und Girlandenformen.

4. Sowohl die Kolben, wie das grampositive Mycel gehen aus ursprünglich gramnegativen oder wenig für die Gramsche Färbung empfindlichen Mycel hervor. Beide sind somit differenzierte Abkömmlinge. Im allgemeinen gehen weder die Kolben in Mycelfäden, noch die grampositiven Mycelien in Kolben über. Ausnahmen kommen insofern vor, als sowohl die Sekundärkolben fadenförmig und grambeständig sein können, wie das grampositive Mycel relativ selten meist grampositive Kolben bilden und safraninophile Einlagerungen zeigen kann.

5. Bei der Untersuchung von Granulationen empfiehlt sich die sofortige Fixierung unter Weglassung der makroskopischen Untersuchung auf Körnchen, da bei ausgesprochener Mycelbildung oft keine deutlichen Drusen erkennbar sind, die bei der mikroskopischen Untersuchung sofort erkannt werden.

Nachschrift während der Korrektur.

Fall 7 (51 jähr. Mann) ist inzwischen zur Sektion (S.-Nr. 62, 1908) gekommen. Die Sektion ergab: ausgedehnte Aktinomykose der rechten hinteren Bauchwand und der rechten Niere, wahrscheinlich ausgehend vom Colon ascendens. Aktinomykotische Periostitis der Wirbelsäule, der rechten Beckenschaufel und der untersten rechten Rippen. Reichlich Kolbenherde mit spärlichem Mycel in den Nierenaktinomykomen.



Erklärung der Abbildungen.[1]

(Tafel V u. VI.)

Tafel V.

Fig. 1. Lungenaktinomykose. Gewöhnlicher Aktinomycesherd.

Fig. 2. Lungenaktinomykose. Grampositive Sekundärkolben.

Fig. 3. Lungenaktinomykose, ähnlicher Herd wie in Fig. 2, stärkere Vergrößerung.

Tafel VI.

Fig. 4. Lungenaktinomykose. Aktinomycesherd mit verzweigten Kolben.

Fig. 5. Lungenaktinomykose, vorwiegend Mycelentwicklung.

Fig. 6. Aktinomykotische Granulationen. Mycelherd. Rechts grampositiver Kolben, links gewöhnliche Kolben.

[1] Die Originale, aquarellierte Photogramme (s. S. 232, Anm. 1), sind aus technischen Gründen auf $^2/_3$ verkleinert.



[Aus der psychiatrischen Universitätsklinik Rostock.]

Über „Ruhr" in Irrenanstalten.

Von

Dr. **Haenisch,**
Oberarzt im Pommerschen Pionierbataillon Nr. 2, kommandiert zur Klinik.

Virchow schildert in seinem Aufsatze „Kriegstyphus und Ruhr" im 52. Bande seines „Archivs" die Wandlungen, die der Krankheitsbegriff „Ruhr" im Laufe der Zeit erfahren hat. Er betont, daß der ursprüngliche Sinn dieser Bezeichnung ein rein klinischer war, bedingt durch die beiden Hauptsymptome des Tenesmus und der Diarrhöe. Die pathologische Anatomie wies den gewöhnlichen Sitz im Colon und Rectum nach, zeigte aber auch, daß ganz bestimmte anatomische Veränderungen zum klinischen Krankheitsbilde gehören, die nun als „dysenterisch" bezeichnet werden. Ähnliche Erkrankungen fand man auch außerhalb des Darms; Rokitansky sprach daher sogar von einer „Ruhr des puerperalen Uterus". Virchow selbst weist dann nach, daß diese besonderen anatomischen Veränderungen pseudomembranöser Natur sind, daß sie aber auch bei anderen Krankheiten, z. B. der Cholera, vorkommen können. Er weist mit Entschiedenheit den Irrtum zurück, daß jede klinische Ruhr mit diphtherischen Prozessen einhergehe. Er unterscheidet vielmehr eine „katarrhalische" Ruhr, bei der es neben katarrhalischer Entzündung der Darmschleimhaut auch zu Follikularverschwärungen kommen kann, und als zweites Stadium das „diphtherische". Bei beiden findet man Geschwüre, aber sie haben einen ganz verschiedenen Ursprung: „Die katarrhalische Ruhr erzeugt follikuläre, die diphtherische Schleimhautgeschwüre."

In Nothnagels Handbuch hat Kartulis (2) den Abschnitt Dysenterie bearbeitet. Auch er betont, daß große Verwirrung unter den Autore



geherrscht habe. Er bezeichnet als Ruhr eine Gruppe von Krankheiten, von spezifischen Krankheitsnoxen erzeugt, mit bestimmten klinischen Erscheinungen und mit anatomischen Veränderungen der Dickdarmschleimhaut. Diese zunächst nur formelle Begriffsbestimmung führt er dann weiter aus: geringfügige, meistens blutig-schleimige, unter Kollern und Stuhlgang einhergehende Ausleerungen sind die klinischen, katarrhalische, pseudomembranöse, bzw. ulceröse Veränderungen der Dickdarmschleimhaut die anatomischen Kennzeichen. Als Formen der Ruhr nennt er die endemische (tropische) Ruhr, meist durch Amöben hervorgerufen; die epidemische, die in unseren Breiten unter den verschiedensten Bildern verläuft, als Kriegs-, als Hungerseuche, selbst als Pandemie, die daher wohl auch keine ätiologische Einheit bildet; endlich die sporadische, der bisher oft Fälle von epi- oder endemischer Ruhr zugerechnet sind, der man aber nur die durch chemische oder mechanische Ursachen entstandenen Fälle zuteilen sollte. Daneben unterscheidet Kartulis noch eine sekundäre Dysenterie, wie sie bei Urämie, bei allgemeinen Infektionskrankheiten, Vergiftungen und dergleichen entsteht.

Auch abgesehen von den weiter angeführten Unterformen läßt diese Einteilung eine gewisse Unsicherheit erkennen, die noch über viele Punkte herrscht, sowohl hinsichtlich der Ätiologie als der pathologischen Anatomie und des klinischen Verlaufes der verschiedenen Formen. Von vielen tropischen Erkrankungen ist noch nicht einmal festgestellt, ob sie ebenfalls zur eigentlichen Dysenterie zu rechnen sind.

Der Grund für diese Unsicherheit der Einteilung und Klassifikation ist wohl darin zu finden, daß die Einteilung nach klinischen Gesichtspunkten in Streit liegt mit der Klassifikation nach ätiologischen Momenten. Einerseits zeigen sich Fälle der früher, und z. T. auch jetzt noch als „sporadisch" bezeichneten Ruhr ätiologisch gleichartig mit solchen der epidemischen Dysenterie; andererseits finden wir die klinisch häufig gleichartigen Epidemien als Folge verschiedenartiger Krankheitserreger, über deren Ungleichheit bzw. Verwandtschaft die Akten noch nicht ganz geschlossen sind.

Während man bis dahin die Ruhr für eine bei uns zurücktretende Seuche gehalten hatte, mehrte sich seit dem Ende der neunziger Jahre die Zahl der Veröffentlichungen über Epidemiologie, Atiologie und Klinik dieser Krankheit. Veranlaßt wurde dies besonders durch die Ausbreitung der Ruhr im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Bei Gelegenheit seiner Forschungen, die ja auch die Entdeckung des Erregers der epidemischen Ruhr auf deutschem Boden zur Folge hatten, machte Kruse (6) auch darauf aufmerksam, daß in einer Reihe von Irrenanstalten ruhrartige Erkrankungen nicht selten sind. Seitdem sind allerlei Mitteilungen

und Untersuchungen über dies besondere Thema veröffentlicht worden, und es ist vielleicht von Interesse, zu untersuchen, welche Rolle die sogenannte „Ruhr der Irren“ spielt; ob wir es hier mit einer einheitlichen Krankheit zu tun haben; ob wir überhaupt alle unter dieser Bezeichnung geführten Fälle der „Ruhr“ zurechnen dürfen.

Die oben geschilderte Unsicherheit der Einteilung macht sich natürlich auch den Fällen der Irrenanstalten gegenüber geltend.

Zunächst ein paar Worte über die Quellen. In Betracht kommen zuerst die in der medizinischen Literatur niedergelegten Untersuchungen und Abhandlungen, sodann die aus den Anstaltsberichten entnommenen Angaben über Ruhrerkrankungen und -Todesfälle. Endlich möchte ich versuchen, an der Hand der Krankenblätter der Anstalt Gehlsheim, sowie eigener klinischer Beobachtung das Auftreten ruhrartiger Erkrankungen an einem bestimmten Beispiele zu schildern.

Über die Anstaltsberichte ist zu sagen, daß es sich um etwa 80 Anstalten handelt, darunter einige wenige Trinkerheil- und Idiotenanstalten, im übrigen sind es Irrenanstalten bzw. -Kliniken und Stadtasyle. Als Zeit kommen in der Mehrzahl der Fälle die Jahre von 1896 bis 1906 in Betracht. Die Berichte entstammen zumeist den Anstalten im Gebiete des deutschen Reichs, sowie in den deutschen Teilen Österreichs und der Schweiz, sie umfassen aber nur einen mehr oder weniger großen Teil der Anstalten. So verschieden diese Berichte nach Inhalt und Form sind, so verschieden ist auch die Beachtung, die die ruhrartigen Erkrankungen in ihnen finden. Sie erscheinen unter den verschiedensten Bezeichnungen, Dysenterie, Ruhr, Pseudodysenterie, diphtherische Darmentzündung, in einzelnen Berichten sind sie unter einer derartigen Bezeichnung überhaupt nicht erwähnt. Es ist aber anzunehmen, daß auch unter „ulceröser Darmentzündung“ (Typhus und Tuberkulose sind gesondert aufgeführt) bisweilen hierhergehörige Fälle verstanden sind, auch die vielfach aufgeführten tödlichen Darm-, besonders Dickdarmkatarrhe haben wohl manchmal eine ähnliche Bedeutung. Vielgestaltig sind die in Irrenanstalten beobachteten Formen der „Ruhr“ (zunächst im weiteren Sinne des Wortes), bald herrscht eine sicher von außen eingeschleppte epidemische Ruhr, bald handelt es sich um ruhrartige Darmerkrankungen hinfälliger Personen, die teils akut verlaufen, teils durch Wochen und Monate sich hinziehen. Die Art der Übertragung, die Infektiosität, die klinischen Erscheinungen, endlich auch die bakteriologischen Befunde und die Sektionsergebnisse zeigen große Unterschiede. Natürlich wird dadurch die Abgrenzung erschwert, und es ist kein Wunder, wenn von den Autoren die Grenzen verschieden gezogen werden. Eben diese Verschiedenheit hindert auch eine statistische Verwertung, die sicher ein ganz verzerrtes Bild geben



würde. Nur für einzelne Anstalten, wo zahlreiche Fälle beobachtet und mitgeteilt sind, wird sich eine derartige Zusammenstellung ermöglichen lassen.

Nur ein Weg erscheint nach dem Stande unserer Kenntnisse geeignet, Klarheit und sichere Kenntnis zu ermöglichen. An der Hand ätiologischer Forschung, speziell der bakteriologischen, muß die Feststellung gelingen, ob wir ein einheitliches Krankheitsbild vor uns haben, ob wir berechtigt sind, all die oben kurz gekennzeichneten Formen dem Begriff „Ruhr“ zu unterstellen, oder ob wir ganze Gruppen abtrennen müssen, die zwar theoretisch und praktisch weitgehendster Beachtung würdig sind, die aber nur mit Unrecht der Dysenterie zugerechnet werden.

In der Tat ist in einer Reihe von Anstalten dieser Weg ätiologischer Forschung schon betreten worden, und wir sind demgemäß imstande, für einige mit Sicherheit anzugeben, welcher Art ihre Ruhrerkrankungen waren oder sind. So sind in Grafenberg echte Shiga-Krusesche Bazillen festgestellt, in Bonn fand Kruse seine sogenannten Pseudodysenteriebazillen, ebenso in den Fäces von Kranken der sächsischen Anstalt Sonnenstein. Liefmann und Nieter (28) fanden in Merxhausen sogenannte Paradysenteriebazillen. In anderen Anstalten sind die Forschungen noch nicht zum Abschlusse gekommen. In Saargemünd wies eine klinische, fast eindeutige Erscheinung, das Vorkommen von Leberabszessen, auf Verwandtschaft mit der Amöbenruhr hin, ohne daß deren Nachweis mit Sicherheit gelungen wäre.

Nach diesen Vorbemerkungen gliedert sich der weitere Stoff folgendermaßen. Es ist zu berichten über die Erkrankungen in

1. Anstalten mit Amöbenruhr (Buitenzorg auf Java, Saargemünd?).
2. Anstalten mit epidemischer Ruhr.
3. Über die zahlreichen ruhrartigen Erkrankungen (Pseudodysenterie usw.).
4. Über die Pseudodysenterie in Gehlsheim, die aus praktischen Gründen gesondert besprochen wird.
5. Zum Schluß sind gewisse allen Irrenanstalten gemeinsame Erscheinungen darzulegen, die Einfluß auf die Ruhrerkrankungen haben können.

I. Amöbenruhr in Irrenanstalten.

Wir bewegen uns hier z. T. auf hypothetischem Boden. Zwar ist wohl ohne weiteres anzunehmen, daß die Angaben über Ruhr in der Anstalt Buitenzorg auf Java sich auf die endemische, tropische Form der



Dysenterie beziehen. Sie beschränken sich auf die tödlichen Fälle, deren von 1894 bis 1901 17 beobachtet wurden, ohne daß über die klinischen Erscheinungen, die pathologische Anatomie und das Verhältnis zu den nicht tödlichen Fällen etwas gesagt wäre. Diese 17 Fälle verteilen sich auf 3 Europäer, 2 Chinesen, 12 Eingeborene, nach dem Geschlecht auf 6 Männer und 11 Frauen (29).

Unsicher aber wird unser Urteil gegenüber den Ruhrverhältnissen der lothringischen Bezirksanstalt Saargemünd. In keiner deutschen Irrenanstalt ist das einschlägige Material so lange und so genau gesammelt, in keiner auch einer so eingehenden kritischen Besprechung unterzogen worden, wie in Saargemünd. Mir stehen als Quellen zu Gebote: Die Abhandlung von Gigglberger (30) im zusammenfassenden, 1899 erschienenen Anstaltsberichte, die Jahresberichte von 1895 bis 1905, sowie Gutachten einer 1899 zusammengetretenen Kommission von Sachverständigen; die Abschrift der Gutachten verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Direktors, Hrn. Geheimrat Dittmar, und möchte meinen Dank auch an dieser Stelle zum Ausdruck bringen. In beiden Quellen findet sich keine endgültige Entscheidung, mit welcher Form von Ruhr man es zu tun hatte, ein Symptom aber, die häufig beobachteten Leberabszesse, macht eine Verwandtschaft mit der endemischen Dysenterie wahrscheinlich und rechtfertigt die Überschrift dieses Kapitels.

Ich lasse zunächst die tatsächlichen Mitteilungen aus den Berichten folgen:

Zur Diagnose Ruhr gaben etwa folgende Erscheinungen Anlaß: Diarrhöen mit blutigen und schleimigen Beimengungen der verschiedenen bekannten Formen, bisweilen bestehen die Entleerungen nur aus Blut und Schleim, ihre jedesmalige Menge ist wechselnd. Die reichlichen Stühle sind häufig dunkel und außerordentlich stinkend. Im weiteren Verlaufe treten zeitweise normale Stühle auf, dazwischen Ruhrstühle, endlich knollige Entleerungen, z. T. noch mit Blut und Schleim. Der Tenesmus fehlt auch in ausgesprochenen Fällen bisweilen, der Leib ist schmerzhaft, hart, eingezogen oder aufgetrieben, hie und da zeigt sich Erbrechen, ein an keine Regel gebundener Fieberverlauf, oft fehlen Temperatursteigerungen überhaupt oder sind nur zu Anfang vorhanden; andere Fälle zeigen hohes Fieber, einzelne auch subnormale Temperaturen ohne sonstige Kollapserscheinungen. Das Krankheitsgefühl ist mehr oder weniger ausgesprochen, oft kaum vorhanden. Dazwischen kommen stürmisch verlaufende Fälle vor, die Kranken brechen plötzlich nieder, der Tod tritt schnell ein, ja es finden sich überraschende Todesfälle, die erst auf dem Sektionstische ihre Erklärung finden. Meist handelt es sich dabei um völlig indolente Patienten, oft um Tobsüchtige. Die nicht seltenen



chronischen Fälle führten selten zum Tode, oft unter vielen Schwankungen zur Genesung. An Komplikationen wurde 12 mal Leberabszeß, 3 mal Lungengangrän beobachtet, mehrfach kam es zu Perforationsperitonitis.

Pathologisch-anatomisch fand sich im Darm neben den Zeichen des Schleimhautkatarrhs (schleimiger Belag, Schwellung, Gefäßfüllung) Geschwürsbildung verschiedener Form. Die Geschwüre sind teils oberflächlich, teils sehr tiefgehend, kraterförmig mit aufgeworfenen, unterminierten Rändern, von Hirsekorn- bis zu Handtellergröße, einzeln bis massenhaft, in allen Stadien der Zerstörung, oft der Nekrotisierung und Gangrän, aber auch im Zustande der Granulierung und Verheilung. Der Darm sieht oft aus „wie mit Asche bestreut". Die Follikel sind manchmal sagoartig geschwellt, oder es finden sich erbsengroße, zirkumskripte, erhabene Infiltrationen, über denen die Schleimhaut noch intakt erscheint oder auch in Zerfall begriffen ist, die Vorstufen der oben erwähnten kraterförmigen Geschwüre. Die Darmwände sind oft matsch und zerreißlich, häufig finden sich peritonitische Erscheinungen, Injektionen der Darmserosa, Verklebungen, eitriger Belag oder eitrige Exsudate.

Erst von 1888 ab steht eine einwandsfreie Kasuistik zur Verfügung, in den weiter zurückliegenden Jahren mußte die Diagnose oftmals rückschließend aus den Krankenblättern gestellt werden.

Im Jahre 1883 wurde zuerst in einem Falle Dysenterie als Todesursache aufgeführt, 1886 wurde die Krankheit in einer größeren Zahl von Fällen beobachtet und verschwand seitdem nicht mehr aus den ärztlichen Berichten. Nach und nach mußte jeder Zweifel weichen, daß aus einer vereinzelt auftretenden eine hauseingesessene, endemische Krankheit geworden sei. Im September 1898 flammte die Seuche zu erheblicher Stärke auf, und dies gab Anlaß zur genauen Untersuchung der einschlägigen Verhältnisse durch die oben erwähnte Kommission.

Im ganzen zählt Gigglberger (30) 203 Fälle und stellt sie in einer Tabelle zusammen.

Der Prozentsatz der Todesfälle ist verschieden, für die Jahre 1880 bis 1887 würde er 57 Prozent betragen, doch ist diese Zahl bei der Unvollständigkeit der Statistik sicher zu hoch. Von 1888 bis 1899 finden sich 37 Todesfälle bei 166 Erkrankungen, mithin eine Sterblichkeit von 22·2 Prozent. Diese hohe Zahl erklärt sich aus der überwiegenden Beteiligung bejahrter und körperlich schwacher Patienten. Immerhin setzte die Krankheit bisweilen so bösartig ein, daß auch junge kräftige Leute ihr erlagen. Als bevorzugte Monate erscheinen April, August und November, während der Juni die geringste Zahl von Erkrankungen aufweist.

Die Beteiligung der einzelnen Abteilungen zeigt große Abweichungen. Die Häuser für Blöde und Unreinliche sind mit 40·4 Prozent der Morbi-



dität, sowie 72·4 Prozent der Mortalität beteiligt, daran schließen sich mit abnehmender Häufigkeit das Haus der unruhigen Frauen, dann die halbruhigen Stationen. In den übrigen Häusern war das Verhältnis günstiger; erwähnenswert ist, daß von den Erkrankungen des ruhigen Männer- und des Torwärterhauses ein großer Teil Leute betraf, die als Flickschuster mit infiziertem Schuhwerk zu tun hatten.

Auf die geisteskranken Männer trafen 92 Erkrankungen mit 18 Todesfällen, auf die Weiber 93 bzw. 40. Daneben finden sich 12 Geistesgesunde männlichen und 6 weiblichen Geschlechts an Ruhr erkrankt, sämtlich nicht tödlich.

Alterstabelle nach Gigglberger.

	bis 10 Jahre	11—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70	71—80	darüber
Erkrankt	7	4	27	37	40	32	37	15	4
Davon nicht geisteskrank .	7	2	5	3	—	—	1	—	—
Gestorben	—	—	7	3	8	12	16	9	3

Aus der vorstehenden Tabelle sieht man die Verteilung auf die Altersklassen, demnächst die bekannte Zunahme der Ruhrsterblichkeit mit dem Alter.

Von Geisteskrankheiten stellten die angeborenen und erworbenen Schwächezustände (Imbezillität, „Demenz“, Paralyse und epileptisches Irresein) die meisten Erkrankungen und Todesfälle, doch ist zu erwähnen, daß die Sterblichkeit gerade bei der Paralyse nur 20 Prozent betrug.

Auf den einzelnen Fall kamen im Durchschnitt 22·8 Tage oder 15·85 Tage, wenn man 6 Erkrankungen, die sich über mehr als 5 Monate erstreckten, unberücksichtigt läßt. Doch ist dies nur ein Durchschnittswert, und in Wirklichkeit schwankt die Dauer von 1 Tag bis zu mehreren Monaten.

Der Einfluß der Beschäftigung ist nicht deutlich, doch erkrankten in der Schusterei tätige Irre 5 mal, Geistesgesunde 3 mal, bei Pflegern kamen 3 Fälle vor.

Es wurden 40 Rückfälle bei 25 Personen beobachtet, darunter 7 wiederholte und 4 dreimalige, die Zeit zwischen den Ruhranfällen betrug $3^1/_2$ Monate bis 10 Jahre.

Von allen möglichen Mitteln hat sich nur das Kalomel als abführendes Darmantiseptikum mit nachfolgender Darreichung von Pulvis Doweri gehalten, auch von einem Pelletierin enthaltenden Antidysenterikum sah man öfters Aufhören der schlechten Stühle in hartnäckigen Fällen.



Am stärksten befallen war das Jahr 1898 und zwar konnte man in der Zeit vom 10. bis 23. September eine größere Epidemie feststellen. Vorhergegangen war vom 25. VIII. bis 9. IX. ein mit Heilung endender Fall, nun aber erkrankten kurz nacheinander 20 Männer in den verschiedensten Abteilungen mit Ausnahme der Kolonie und des Hauses der Unruhigen. Alle diese Fälle gingen in Genesung aus, ebenso eine Erkrankung im Hause der unruhigen Frauen, während 4 Ruhrpatientinnen im Hause der Unreinen starben. Die nicht tödlichen Fälle zeigten typische Symptome und verliefen im ganzen leicht, bei den 4 verstorbenen Frauen dagegen handelte es sich um schwere Erkrankungen, bei der Sektion fanden sich ausgedehnte Geschwüre, in einem Fall auch Darmperforation und Peritonitis.

Unter den im weiteren Verlaufe des Jahres 1898 beobachteten Fällen zeigten 3 einen sehr seltenen Sektionsbefund: In den Lungen zeigten sich beiderseits einfache oder multiple gangränöse Herde, daneben ausgesprochen dysenterische Darmveränderungen.

Hat diese Komplikation das Interesse der Seltenheit für sich, so gestatten die in 12 Fällen beobachteten Leberabszesse allerlei Schlüsse auf die besondere Form der hier beschriebenen Erkrankung. Leider fallen 10 davon in die Zeit bis 1888 und sind infolgedessen z. T. nicht genau genug beobachtet, immerhin erlaubt die Seltenheit der Leberabszesse in unseren Klimaten bei den sonst nicht sicheren Fällen an dysenterische Ätiologie zu denken. Die Abszesse waren meist einzeln oder doppelt vorhanden, sie bevorzugten den rechten Leberlappen und die Peripherie, bisweilen waren sie in die Lunge, die Pleura oder die Bauchhöhle durchgebrochen.

Wir können diese Leberabszesse wohl mit Gigglberger als einen Beweis nehmen, daß die Saargemünder Ruhr der sonst den Tropen eignenden Ruhr angehört, auch die neben den eigentlich diphtherischen Veränderungen beobachteten tiefen Infiltrate und kraterförmigen, unterminierten Geschwüre in der Darmschleimhaut sprechen dafür. Sehr vorsichtig spricht Gigglberger sich über den Befund von Amöben aus. Vor allem in der Epidemie vom September 1898 sind in den Stühlen zahlreiche Amöben gefunden worden, die den Angaben von Kruse und Pasquale (8) entsprechen; ob sie aber mit den Dysenterieamöben identisch sind, bleibt dahingestellt.

Über die sonstige allgemeine Ätiologie ist ebenfalls nichts sicheres zu ermitteln gewesen, ein Einfluß der Wasserversorgung ließ sich nie feststellen. Das Aufnahmegebiet der Anstalt ist frei von Ruhr, vielleicht aber stammt sie noch aus den Epidemien des Kriegsjahres und hat sich unter den Insassen der französischen Irrenanstalt Maréville fortgepflanzt,



die ihre deutsch-lothringischen Pfleglinge im Jahre 1880 nach Saargemünd überführte.

Auch die im September 1899 in der Anstalt tagende Kommission konnte keine sichere Ätiologie ausfindig machen. Doch wandte sie ihre Aufmerksamkeit den allgemein hygienischen Verhältnissen, der Wasserversorgung und der Beseitigung der Abfallstoffe zu. Die meist befallenen Häuser wurden zeitweise geräumt und gründlich desinfiziert, auch von der Einführung bzw. Ausdehnung der Bettbehandlung versprach man sich einen gewissen Erfolg.

Leider ist ein solcher aus den weiteren, das Jahr 1905 noch umfassenden Anstaltsberichten nicht ohne weiteres zu ersehen, wenn auch die Zahl der Erkrankungen und Todesfälle sich meist in bescheidenen Grenzen hielt und z. B. 1905 ganz verschont blieb.

II. Epidemische Ruhr.

Wir wenden uns nun der Betrachtung des Auftretens von echter epidemischer Ruhr in Irrenanstalten zu. Schon a priori ist anzunehmen, daß in Anstalten, in deren Aufnahmegebiet epidemische Ruhr herrscht, von Zeit zu Zeit Dysenteriefälle eingeschleppt werden und durch Ansteckung weitere Erkrankungen nach sich ziehen können. Daß es sich in solchen Fällen um echte Ruhr handelt, kann durch die bakteriologische Untersuchung sichergestellt werden.

So war z. B. die rheinische Provinzialanstalt Grafenberg bis 1899 völlig frei von Ruhr oder ruhrartigen Erkrankungen. Im November dieses Jahres herrschte jedoch eine kleine, wahrscheinlich aus dem Landkreise Essen eingeschleppte Epidemie von 5 Fällen auf der Männerabteilung, 2 Kranke starben. Im April 1900 erkrankten an echter Dysenterie 3 geisteskranke Männer, davon 2 tödlich; im September ein weiterer, der genas; ferner Ende November ein Pfleger und 2 männliche Kranke, Anfang Februar 1901 wieder 4 Männer, von denen 2 starben. Von insgesamt 11 Dysenteriefällen des Berichtsjahres 1900 bis 1901 führten also 4 zum Tode.

Auf der Frauenseite zeigte eine am 30. September 1900 aus dem Krankenhause zu Laar bei Ruhrort der Anstalt zugeführte Kranke wenige Tage nach ihrer Aufnahme Symptome der Ruhr, mit der sie sich zweifelsohne in ihrer stark von Ruhr befallenen Heimat angesteckt hatte. Weiterhin wurden von Anfang Dezember 1900 bis Mitte Januar 1901 9 Ruhrfälle bei weiblichen Geisteskranken beobachtet, von denen 4 starben.

Im Jahre 1901 bis 1902 wurde bei einem am 4. Tage nach seiner Aufnahme verstorbenen Manne Ruhr durch die Obduktion festgestellt, ohne daß sich weitere Erkrankungen anschlossen.



Dagegen erkrankten im April 1, Ende Juni bis Ende September 22 und Ende November wieder 1 Frau an Ruhr, obwohl die Befallenen in einem besonderen Hause streng isoliert wurden. Von den 24 erkrankten Frauen starben 9. Höchst wahrscheinlich handelte es sich bei dem Wiederausbruch im Juni um eine Neueinschleppung, da bei einer am 25. Juni aufgenommenen Frau bereits am 4. Tage deutliche Symptome von Ruhr beobachtet wurden.

Das Jahr 1902 bis 1903 verlief ohne Ruhrfälle. 1903 bis 1904 zeigte sich echte Ruhr bei 2 Frauen, eine, sehr dekrepide, erlag der Seuche, die andere genas. Diese hatte bereits vor 5 Jahren einmal Ruhr überstanden.

1904 bis 1905 sind wieder keine Ruhrfälle aufgeführt, 1905 bis 1906 kamen 12 vor, 2 Frauen starben.

Wie in den Jahresberichten (31) hervorgehoben wird, und wie mir Hr. Oberarzt Dr. Deiters auf persönliche Anfrage bestätigte, sind in den letzten Jahren sämtliche verdächtigen Fälle bakteriologisch untersucht, und nur solche als Ruhr geführt worden, bei denen Shiga-Krusesche Bazillen nachgewiesen wurden. Die Einschleppung von außen ist in mehreren Fällen ziemlich sicher nachgewiesen; immerhin lassen andere darauf schließen, daß die Ansteckungskeime sich ohne dazwischen eingetretene, offenkundige Erkrankungen über Monate gehalten haben. Auffällig ist die hohe Sterblichkeit. Von insgesamt 65 Fällen führten 23 zum Tode = 35·39 Prozent. Welche Art von Kranken besonders stark befallen waren, ist nicht mitgeteilt, nur einmal findet sich die Angabe, daß unter 11 Männern und 12 Frauen je 3 mit allgemeiner Paralyse waren, von denen 2 bzw. 1 starben.

Wie unsicher man oft nach den Anstaltsberichten erkennen kann, welche Form der Ruhr vorliegt, lehrt die Anstalt Rybnik. Hier erkrankte 1899 ein Mann am dritten Tage nach der Aufnahme an einer schweren Form von Dysenterie und starb. Er kam aus einem Krankenhause, in dem Ruhr herrschte. Weil man das nicht gewußt hatte, war er mitten zwischen andere Kranke gelegt worden. Obwohl sofort nach Ausbruch und Erkennung der Seuche alle Vorsichtsmaßregeln ergriffen wurden, reihten sich 5 andere Kranke an, von denen zwei hinfällige Paralytiker starben; auch ein Wärter war von der Krankheit ergriffen.

Ein „epidemisches Auftreten von Ruhr in sechs nicht schlimmen Fällen“ wird aus dem Jahre 1903 ohne irgend welche nähere Angaben berichtet, der Bericht von 1900 spricht von vier ruhrartigen Erkrankungen bei Paralytikern, der von 1902 meldet eine hartnäckige, aber auf wenig Fälle beschränkte Ruhrepidemie. Aus den verschiedenen Bezeichnungen könnte man darauf schließen, daß es sich auch um verschiedene Formen handelte, und daß von „epidemischer Ruhr“ nur bei Zutreffen bestimmter



Voraussetzungen die Rede wäre. Nun war aber der Direktor, Hr. Geheimrat **Zander**, so liebenswürdig, mir brieflich mitzuteilen, daß sämtliche Fälle genau mikroskopisch untersucht seien, daß es sich dabei nie um echte Ruhr gehandelt habe, auch niemals Darmdiphtherie bei einer Sektion beobachtet sei (32).

Dies Beispiel, eigentlich gehört es ja nach der brieflichen Mitteilung an eine andere Stelle, zeigt so recht, wie man die Wahrscheinlichkeitsdiagnose aus den Anstaltsberichten nur mit aller Reserve stellen kann. Immerhin ist doch wohl festzuhalten, daß echte Dysenterieerkrankungen dann auch ohne bakteriologische Sicherstellung vorausgesetzt werden dürfen, wenn die Anstalt in einem ruhrverseuchten Aufnahmegebiet liegt, die Krankheit bei Neuaufgenommenen sich zeigt, und dabei natürlich klinisch sich als Ruhr darstellt.

Es hätte nur einen sehr bedingten Wert, wollte ich all' die Anstalten aufzählen, in denen nach ihren Berichten „epidemische Ruhr“ aufgetreten ist. Zum Teil liegt der Ton wohl nicht auf dem ersten Wort, in anderen Anstalten sind die Fälle ohne nähere Angaben erwähnt, und schließlich ist es kein Wunder, wenn echte Ruhrfälle eingeschleppt werden, wie Typhus oder andere Infektionskrankheiten.

Immerhin dürften einige Angaben von Interesse sein. In Brünn finden wir z. B. 1897 3 Ruhrfälle, davon einen tödlichen, 1898 deren 29 (bzw. 13), 1899 5 (bzw. 3), in den nächsten Jahren sind nur Fälle von „Colenteritis catarrhalis“, Enteritis follicularis und dergl. genannt.

Auch in den Anstalten von Niederösterreich treten von Zeit zu Zeit Ruhrfälle auf, die bei dem ungehinderten Zutritt von den verschiedensten Kranken aus ruhrverseuchten Gegenden wohl der epidemischen Dysenterie zuzurechnen sind.

Auch die Anstalt Dziekanka liegt in einem von Ruhrerkrankungen dauernd heimgesuchten Bezirke. Wir gehen daher wohl nicht fehl, wenn wir die im Jahre 1898 beobachteten 5 tödlichen Fälle von Dysenterie auf der Siechenabteilung für Männer der epidemischen Dysenterie zurechnen. Die Art der Einschleppung wurde nicht aufgeklärt, doch wird vermutet, daß sie auf Nahrungsmittel zurückzuführen sei, die einem Kranken von den Angehörigen mitgebracht wurden.

III. Die ruhrartigen Erkrankungen.

Schon seit langer Zeit ist Irrenärzten, auch Hygienikern, aufgefallen, daß in den Irrenanstalten ruhrartige Darmerkrankungen auftreten, die sich auf eine Einschleppung nicht zurückführen lassen, die auch sonst bestimmte Abweichungen vom Bilde der „echten Ruhr“ aufweisen. Diese



ruhrartigen Darmerkrankungen erscheinen in recht vielen Jahresberichten, und zahlreiche gelegentliche Bemerkungen bezeugen, daß sie ein altbekannter Gast sind, ein Gast, über dessen Herkunft man vorläufig nur Vermutungen hegt, und den man von anderen ähnlichen Erkrankungen nur unsicher unterscheidet.

Auch hier scheint es aussichtsvoller, einzelne Anstalten im Hinblick auf die Häufigkeit und Art ihrer Fälle zu betrachten, als im Streben nach Vollständigkeit alle Angaben aus den einzelnen Berichten zusammenzustellen.

Wie schon oben angeführt, hat Kruse mit der Untersuchung dieser Ruhrformen begonnen, und zwar zunächst an der Irrenanstalt Bonn (6, 11, 12, 13). Er durchforschte die Sektionsprotokolle von 4 Jahren und fand unter 300 Fällen 25 (8 Prozent) mit anatomischer Dickdarmerkrankung verschiedener Intensität; diese Veränderungen mußten als dysenterisch, gewöhnlich als diphtherisch bezeichnet werden. Die meisten Fälle betrafen Paralytiker, einige auch senil Demente, sowie einige wenige Melancholiker. Weitere Nachforschungen ergaben, daß dem Tode entsprechende klinische Erscheinungen vorausgegangen waren, hartnäckige Durchfälle von nicht eigentlich ruhrartigem Charakter, vielmehr zeigten die Ausleerungen einen aashaften Gestank, sie enthielten durchaus nicht immer Blut und schienen den Kranken keine allzu großen Schmerzen zu bereiten. Kruse hält es von vornherein für sicher, daß diese „Ruhr der Irren" (oder, mehr noch) „der Paralytiker" nicht mit der epidemischen Dysenterie identisch ist. Als Gründe gibt er an, daß der Aufnahmebezirk für Bonn seit 20 Jahren ruhrfrei sei, ferner seien der klinische Verlauf nicht so typisch, die anatomischen Veränderungen nicht so schwer wie bei der echten Ruhr. Endlich verteile sich diese „Ruhr" ziemlich gleichmäßig über alle Monate des Jahres, und nie sei es ihm gelungen, die Bazillen der epidemischen Ruhr hier zu finden, nie habe das Blut der Kranken spezifische Eigenschaften gegenüber diesen Mikroorganismen gezeigt. Weiterhin teilt Kruse mit, daß er die Krankheit nicht für eine ätiologische Einheit halte, da er verschiedene, untereinander verwandte Bazillen in den Entleerungen der Kranken nachgewiesen habe, denen gegenüber das Blut dieser Kranken spezifische Eigenschaften zeigt. Er lehnt es auch ab, die Krankheit für nichts weiter als eine „trophische Störung", entsprechend etwa dem Decubitus, anzusehen.

In der Folgezeit sind die Forschungen über Ruhr und Pseudoruhr im Bonner hygienischen Institut energisch weiter betrieben worden; ihre Ergebnisse finden wir in einigen Veröffentlichungen, die teils von Kruse allein, teils von ihm in Gemeinschaft mit seinen Assistenten herrühren (12, 13, 14).



Ohne mich auf bakteriologische Einzelheiten einzulassen, möchte ich Kruses Standpunkt kurz darlegen. Er unterscheidet in Deutschland echte Dysenterie, durch den sogen. Bacillus Shiga-Kruse hervorgerufen, und Pseudodysenterie, die zuerst in Irrenanstalten nachgewiesen, später aber auch außerhalb davon aufgefunden wurde. Sie scheint im allgemeinen weniger typisch zu verlaufen, eine bessere Prognose zu geben, in sporadischen Fällen und kleinen Epidemien aufzutreten, dafür aber weiter verbreitet zu sein als die echte Dysenterie. In Irrenanstalten findet sie offenbar einen günstigen Nährboden, und die einmal eingeschleppte Seuche hält sich mit großer Hartnäckigkeit. Die Übertragungsweise erscheint noch nicht ganz geklärt, doch muß wohl an Bazillenträger gedacht werden, deren bisher allerdings nur wenig nachgewiesen sind. Die Bazillen der Pseudysenterie zerfallen in mehrere Rassen, von denen zwei als Hauptrassen bezeichnet werden können, da sie an Häufigkeit sehr stark überwiegen. Eine Art Selbstinfektion durch Virulentwerden bis dahin im Darme beherbergter Bakterien erscheint nicht ausgeschlossen. Die Pseudodysenterie ist durch bakteriologische Stuhluntersuchung und das Agglutinationsverfahren nachweisbar, aber weit schwieriger als die echte Ruhr. Erwähnenswert ist ferner, daß durchaus nicht jede „Irrenanstaltsruhr" zur Pseudodysenterie gehört, vielmehr kommen auch Einschleppungen von echten Ruhrepidemien vor.

Aus den Berichten über die Provinzial-Heil- und Pflegeanstalten der Rheinprovinz ist zu entnehmen, daß in Bonn 1900 bis 1901 gegen 100 Männer und 200 Frauen an ruhrähnlichen Erscheinungen erkrankten, ohne daß eine Einschleppung sich nachweisen ließ. Hauptsächlich waren Schwache und Sieche befallen. Im nächsten Jahre kamen zunächst nur sporadische Fälle vor, im Juni und Juli aber erkrankten mehr als 30 Frauen in zwei verschiedenen Abteilungen. 1902 bis 1903 wurden nur sporadische Fälle beobachtet, 1903 bis 1904 tauchten ähnliche Erkrankungen wohl noch auf, sie tragen aber mehr den Charakter ruhrartiger Durchfälle ohne ernstere Erscheinungen. In den Berichten über die beiden nächsten Jahre ist die Erkrankung nicht mehr erwähnt.

Man kann sich eines gewissen Bedauerns nicht erwehren, daß so wenig Näheres über diese Erkrankungen, ihre klinischen Begleiterscheinungen, ihre Prognose usw. gesagt ist, doch erklärt sich dies wohl aus der kurz gefaßten Form der für alle rheinischen Provinzialanstalten gemeinsamen Berichte.

Kruse nennt die in der sächsischen Irrenanstalt Sonnenstein vorgekommenen ruhrartigen Erkrankungen verwandt mit denen der Irrenanstalt Bonn. Wir finden über sie einen Bericht des Direktors, Geheim-



rat Dr. Weber, den er auf der Versammlung mitteldeutscher Psychiater in Halle 1900 gegeben hat (33).

Die Erkrankungen beschränken sich auf eine Männerabteilung mit vier abseits von den übrigen liegenden neuen Gebäuden und etwa 120 Verpflegten, und zwar hier wieder fast ausschließlich auf die Wachstation für Paralytiker, bzw. einige Altersblödsinnige und Katatoniker, insgesamt gegen 20 Personen.

1898 und 1900 (bis Ende April) waren 1 bis 5 mal befallen 39 Personen, darunter 28 Paralytiker, 5 Altersblödsinnige und 6 Katatoniker. Im August 1899 kam es zu einer erheblichen Steigerung der Zahl und Schwere der Erkrankungen in Form einer Endemie der Paralytikerstation, ebenso noch stärker im Dezember 1899. Dazwischen, sowie vor- und nachher kamen stets teils Rückfälle, teils neue Erkrankungen vor. Von den Erkrankten sind 12 gestorben, und zwar 7 im Verlaufe der Darmkrankheit, 5 an Paralyse nach Beseitigung der Darmerscheinungen. Bei den letztgenannten waren keine Residuen an der Darmschleimhaut nachzuweisen, bei den ersteren fand sich stets starke Hyperämie des Dickdarms, bisweilen auch des Dünndarms, die Schleimhaut war stark geschwellt, sie wies öfters Buckel oder wallartige Erhebungen auf, die Submucosa war auf dem Durchschnitt stellenweise als dicke, weißgelbliche, schwartenartige Schicht zu erkennen. Die Schleimhaut war dunkelrot, oder grau und rot gefleckt, meist mit einem punktförmigen asche- oder kleienartigen (sogen. diphtherischen) Belage bedeckt (in einem späteren Falle sah sie aus wie zernagt oder mit kleinen Löffelchen ausgeschabt), z. T. in weitem Umfange nekrotisiert, schmutzig-grünlich verfärbt. Weiter fanden sich Ulcerationen von verschiedener Form und Tiefe, die nach dem After zu an Größe zunahmen; in einzelnen Fällen waren nur noch Inselchen von geschwellter Schleimhaut übrig. Nie war die Muscularis und Serosa zerstört, nur einmal saß ein Geschwür oberhalb der Bauhinschen Klappe; der Inhalt des Dickdarms war fast immer bräunlich-wässerig, nie ausschließlich schleimig-eitrig und blutig. Die Follikel waren zuweilen, die Mesenterialdrüsen immer, die Milz nie geschwollen.

Klinisch verliefen die Fälle als meist plötzlich einsetzende, wochenlang andauernde, mehr oder weniger profuse Diarrhöen (nur bei einem dekrepiden Paralytiker endete die Krankheit in wenigen Tagen letal). Meist waren die Diarrhöen durch Remissionen mit normalen Stühlen unterbrochen, aber immer wieder traten Rezidive auf. Die Stühle waren meist hellgelb, seltener bräunlich, wässerig-dünn, zuweilen etwas blutig, auch wohl schleimig, gewöhnlich penetrant stinkend, manchmal auch von fadem, süßlichem Geruche. Eiter und Gewebsfetzen wurden nicht gefunden. Schmerzen und Tenesmus machten sich nicht geltend, die Allgemein-



erscheinungen waren relativ unbedeutend, geringes Fieber beim Beginn, freies Sensorium, geringe Prostration, unerheblicher Meteorismus, im Endstadium eingezogenes Abdomen; auch der Appetit fehlte nur in drei Fällen. Die diätetische und medikamentöse Therapie hatte nur vorübergehenden Erfolg und war im ganzen ziemlich machtlos.

Weber faßt diese Erkrankung in ähnlicher Weise wie Kruse als infektiös, aber von der epidemischen Dysenterie verschieden auf; er betont das mehr endemische Auftreten, den protrahierten Verlauf, das Verschontbleiben des Pflegepersonals. Er weist daraufhin, daß die äußeren hygienischen Verhältnisse als außerordentlich günstig angesehen werden müssen, daß daher eine Art Disposition der Kranken anzunehmen sei. Er sucht diese in der bei Paralytikern häufigen Kotstauung und dadurch bedingten Darmreizung.

Liefmann und Nieter (28) berichten über Ruhrerkrankungen in einer mitteldeutschen, mit 900, nur weiblichen, Geisteskranken belegten Anstalt.

Die Krankheit befällt dort hauptsächlich Irre, doch sind auch Pflegerinnen und sogar ein Arzt befallen worden. Die meisten Fälle treten in einem Gebäude auf, wo abgelaufene Fälle mit Irren zusammen untergebracht sind, die bisher nicht an Ruhr gelitten haben. Die Erkrankung verläuft unter dem Bilde einer mittelschweren Dysenterie, sie beginnt mit Leibschmerzen, denen heftige Stuhlentleerungen folgen, aus Schleim und mit frischen roten Blutpunkten. Nach mehreren Tagen werden die Stühle wieder fäkulent und es tritt Genesung ein. Kein Fall verlief im akuten Stadium tödlich, Rezidive sind häufig, ebenso Ausgang in chronischen Verlauf. Bei zwei von den Autoren beobachteten Autopsien solcher Fälle bestanden wesentlich die Zeichen katarrhalischer Entzündung mit stellenweise lebhafter Hyperämie der Schleimhaut. Da und dort fanden sich alte Geschwüre, d. h. runde Löcher mit glattem, etwas unterminiertem Rande, wohl die Reste eines früher intensiveren Prozesses.

Bei zahlreichen, körperlich anscheinend gesunden Irren fanden sich im Stuhle manchmal Schleimteilchen. Bei günstigen hygienischen Verhältnissen, einwandsfreier Wasserversorgung, guter Kanalisation wird die Hauptschuld an der Weiterverbreitung, bzw. dem beständigen Wiederaufflackern der Seuche der Ansteckung durch Kontakt zugeschrieben. Es gelang den Autoren in 7 von 8 akuten Fällen aus den Fäces Bazillen zu züchten, die sie zur Gruppe der „Pararuhrbazillen“ rechnen, niemals wurden Shiga-Kruse-Bazillen gefunden.

Auch vom klinischen, bzw. ätiologischen und prophylaktischen Standpunkte aus ist aber eine Gruppe der von Liefmann und Nieter vorgenommenen Untersuchungen äußerst wichtig, zumal ähnliche Forschungen



vorher noch nicht in größerem Maßstabe angestellt, jedenfalls noch nicht veröffentlicht worden waren, ich meine das Forschen nach sogen. Bazillenträgern. Zwar gelang es nicht, aus Schleimspuren im Kote anscheinend Gesunder „Pararuhrbazillen" zu züchten, aber Bluttuntersuchungen ergaben bei derartigen Kranken, daß Pararuhrbazillen von erheblichen Verdünnungen des Blutserums agglutiniert wurden.

Ein oft angeführtes Beispiel von endemisch auftretender Dysenterie sind die Ruhrerkrankungen der schlesischen Irrenanstalt Bunzlau. Wie ich aus dem Weberschen Vortrage entnehme (33), sind diese Ruhrerkrankungen seit dem Jahre 1885 in den Anstaltsberichten erwähnt. In den mir zugänglichen Berichten (1898 bis 1906) finden sich etwa folgende Angaben: 1898 erkrankten 9 Männer und 5 Frauen, von denen 3 bzw. 2 an Ruhr starben, indes zu verschiedenen Zeiten und auf verschiedenen Abteilungen. Während die folgenden Jahre freiblieben, traten 1902 wieder mehrere gutartig verlaufende ruhrartige Erkrankungen auf. 1904 wurden zahlreiche dysenterieartige Enteritiden beobachtet. Im August kamen mehrere solche mit Fieber, Durchfällen, mit Schleim und Blut im Stuhl einsetzende Erkrankungen vor und zwar durchweg in der Frauenabteilung. Der erste Fall begann am 14. August, zwei weitere am 15., fernere Fälle folgten am 18. und 19., zwei am 21., je einer am 23., 26., 29. August, sowie am 3. September. Sodann trat eine Pause bis zum 3. und 4. Oktober ein, weitere Erkrankungen gingen am 29. November, am 2., 24. und 26. Dezember zu. Die überwiegende Mehrzahl erkrankte im sogen. Pflegehause, einzelne Irre aber auch in anderen Häusern. Die Männerabteilung blieb zunächst vollkommen frei, erst im Januar 1905 trat eine vereinzelt bleibende Erkrankung bei einem Manne auf, insgesamt waren im Rechnungsjahr 20 Personen befallen. Auch der Bericht für 1905 spricht von neuen dysenterieartigen Darmentzündungen. 1906 traten, während bereits eine Typhusepidemie in der Anstalt herrschte, vorwiegend im Frauenhaupthause und im Männerpflegehause insgesamt 18 Fälle von Ruhrerkrankungen auf, der letzte Fall wurde am 5. Juli 06 festgestellt. Nähere Angaben über die klinischen Erscheinungen finden sich nicht, auch systematische bakteriologische Untersuchungen über die spezielle Form der Erreger sind nicht erwähnt, wohl aber wird 1906 mitgeteilt, daß nach Ablauf der Erkrankungen keine Ruhrbazillenträger in der ganzen Anstalt gefunden werden konnten. Für die Hartnäckigkeit, mit der die als „ruhrartige Erkrankungen" oder als „dysenterieartige Enteritiden" unterschiedenen Endemien immer wieder auftreten, werden einerseits hygienisch nicht einwandsfreie, in den letzten Jahren aber verbesserte Verhältnisse der Wasserversorgung, Aborte und der Abfuhr verantwortlich gemacht; weiter wird angenommen, daß es sich um ein schwer



verfolgbares Virus handelt, endlich aber werden die besonderen Verhältnisse der Irrenanstalt, die Unlenksamkeit und Unsauberkeit vieler Kranker und die dadurch erhöhte Ansteckungsgefahr angeschuldigt. Es wird aber doch die Hoffnung ausgesprochen, daß nach Herstellung einwandsfreier Wasserversorgung und Abfuhr, sowie Einrichtung von Infektionsabteilungen die Seuche besser bekämpft werden könne (34).

Noch in manchen anderen Anstalten ist die „Pseudodysenterie" ein wohlbekannter Gast, ohne daß sie indes bakteriologisch sichergestellt wäre. So sind nach den Jahresberichten aus Alt-Scherbitz 1896/97 eine Frau, 1901/02 5 Männer und 2 Frauen, 1903/04 wieder 3 Männer an Pseudodysenterie gestorben, daneben gingen einige Fälle in Genesung aus. Auch hier wurden hauptsächlich dekrepide Kranke, Paralytiker und senil Demente von der Krankheit ergriffen und dahingerafft.

Auch in den Berichten aus der Anstalt Hildesheim finden wir „Dysenterie" öfter erwähnt, etwas nähere Angaben sind nur den Fällen des Jahres 1898/99 hinzugefügt. Es heißt hier, daß im Spätsommer und Herbst auf der III. Abteilung Durchfälle, aus infektiöser Ursache entstanden, auftraten. Zuerst bestand mehrtägiges Fieber, dann folgte eine bisweilen lange Rekonvaleszenz. Eine Ursache für die Infektion war nicht nachzuweisen, bei Sektionen (es starben schon vorher geschwächte Kranke) zeigte sich Darmdiphtherie, die mehr im Dünn- als im Dickdarm ihren Sitz hatte. Die Epidemie verlor sich nach einigen Wochen von selbst.

Im Lauenburger Bericht 1889 bis 1904 ist erwähnt, daß im Jahre 1892 die in Irrenanstalten bekannten ruhrartigen Darmentzündungen auftraten, die auch späterhin noch mehrfach beobachtet wurden. Wenn ich noch erwähne, daß auch in Sorau und in Bayreuth ähnliche Erkrankungen aufgetreten sind und in den betreffenden Anstaltsberichten genannt werden, und hinzufüge, daß auch sonst noch viele kurze Mitteilungen sich finden, so könnte ich wohl zum nächsten Abschnitt übergehen.

Indes ist noch im Vorübergehen einiger Krankheitsformen in Irrenanstalten zu gedenken, die zwar sicher nicht dem Gebiete der Ruhr angehören, die aber im einzelnen ähnliche Symptome zeigen und dadurch zu Verwechslungen Anlaß geben können.

Es ist z. B. eine oft erwähnte Tatsache, daß Geisteskranke, und zwar besonders die hinfälligen, zu Durchfällen und Darmkatarrhen neigen, die sich oft schwer bekämpfen lassen. Hält man diese Darmerscheinungen einerseits für Folgen vernachlässigter Darmentleerungen, also auf gewissermaßen endogener Ursache beruhend, so gibt es andererseits direkte, plötzlich einsetzende, ebenso aber häufig schnell endende Massendurchfälle. So wird aus den niederösterreichischen Landesanstalten häufig über der-



artige Erkrankungen berichtet, die z. B. in Wien an einem Tage an 174 Irren beobachtet wurden. Meist wird als Ursache solcher Massendurchfälle die Nahrung betrachtet, die durch irgend welche Ereignisse verändert ist. — Einen gewissen Beweis dafür kann man aus dem Bericht der Irrenanstalt Göttingen für 1906 entnehmen. Hier wird nämlich berichtet, daß nach dem sonntäglichen Mittagsessen im Sommer oft Durchfälle aufgetreten seien; das Fleisch für den Sonntag wurde schon am Tage vorher gebracht und hielt sich ohne Kühlräume schlecht. Seit solche ausreichend zur Verfügung stehen, sind derartige Durchfälle nicht mehr aufgetreten. — Jene 174 Irren in Wien hatten blutig-schleimige Durchfälle, 3 von ihnen erlagen der Darmaffektion.

Verwandt damit sind wohl die in der Irrenanstalt Gaustad bei Christiania 1891 beobachteten Erkrankungen (24). Sie begannen zuweilen mit ausgesprochenem Initialfrost, mit Fieber, Erbrechen und Durchfall. Die Dauer betrug einige Tage, verlängerte sich aber auch bis auf einige Wochen, hinterher blieb noch eine erhebliche Schwäche zurück. Man zählte insgesamt 81 Fälle, von denen 4 starben. Drei von ihnen konnten seziert werden, man fand Ekchymosen in Pleura und Pericard, in der Darmwand, akuten Darmkatarrh, kleine Lungeninfarkte. Bei einem Kranken war nach mehr als einem Monat der Tod eingetreten, hier bestanden zahlreiche Ulcerationen im Dickdarm. Alle Erkrankten hatten an einer bestimmten Mahlzeit teilgenommen, 20 andere Teilnehmer waren verschont geblieben. Welche einzelne Speise anzuschuldigen sei, ließ sich nicht mehr feststellen. Es konnte ein dem Bacterium coli commune ähnelnder, aber verschiedene Abweichungen bietender Bacillus nachgewiesen werden, und zwar dreimal in der Milz, einmal nur in den Ulcerationen. Er war pathogen für Meerschweinchen, Mäuse und Tauben.

IV. Die „Ruhr“ in Gehlsheim.

Aus praktischen Gründen möchte ich gesondert ein Bild von der Verbreitung und dem Verlauf der „Ruhr“ in der mecklenburgischen Anstalt Gehlsheim zu geben versuchen. Ich habe zu diesem Zwecke die Krankengeschichten der Verstorbenen und die Sektionsberichte einer Durchsicht unterzogen und bis zum 30. September 1905 26 sichere, d. h. durch die nachfolgende Sektion oder eindeutige klinische Erscheinungen bestätigte Fälle ermittelt, ferner 2, bei denen hohe Wahrscheinlichkeit vorhanden ist. Sie verteilen sich auf die einzelnen Jahre folgendermaßen:

1896	1897	1898	1899	1900	1901	1902	1903	1904	1905
—	—	2	5 (1?)	4	6	?	1	5 (1?)	3 Ruhrfälle.



wobei zu bemerken ist, daß das Jahr 1905 nur bis zum 30. September einbezogen ist. Schon hier, wo das Sektionsergebnis zur Kontrolle herangezogen werden konnte, war die nachträgliche sichere Bestimmung der einschlägigen Fälle nicht ganz leicht, ich habe daher darauf verzichtet, auch die in Heilung übergegangenen Affektionen ähnlicher Art in den Bereich meiner Betrachtungen zu ziehen.

Anders verfuhr ich mit den seit dem 1. Oktober 1905 aufgetretenen ruhrartigen Erkrankungen. Einen großen Teil habe ich selbst behandelt und der etwaigen Sektion beigewohnt, fast alle wenigstens mit beobachtet. So war es hier wesentlich leichter, an der Hand der Krankenblätter auch die nicht tödlichen Fälle zu ermitteln. Ich fand vom 1. Oktober 1905 bis 30. September 1907 im ganzen 57, wovon 16 tödlich verliefen, darunter 47 bzw. 10 Frauen und 10 bzw. 6 Männer.

Wir wenden uns jetzt dem klinischen Verlaufe unserer Fälle zu, wobei im allgemeinen nur die eigenen Beobachtungen, d. h. die Erkrankungen vom 1. Oktober 1905 bis 30. September 1907 herangezogen werden, da ja vorher nur die tödlichen Erkrankungen vollzählig gesammelt sind. Zunächst fällt in verschiedener Hinsicht eine große Mannigfaltigkeit auf. Ganz verschieden ist z. B. die Dauer. Von Fällen, die in 3, ja in 1 oder $1^1/_2$ Tagen mit Genesung oder Tod endigten, steigert sich die Dauer auf 1, 2, 3, ja bis 7 Wochen und je ein tödlicher und ein ungeheilt entlassener Fall ziehen sich über 95 bzw. 114 Tage hin. Zählt man die Dauer sämtlicher 57 Fälle zusammen, so erhält man 826 oder durchschnittlich 14·5 Tage, läßt man die beiden oben erwähnten, besonders chronischen Fälle fort, so erhält man 11·4 Tage als durchschnittliche Dauer.

Dabei rechnet der Beginn der Erkrankung von den ersten deutlichen Störungen, das Ende von der Wiederkehr guten Allgemeinbefindens und geregelter Stuhltätigkeit. Die eigentliche Rekonvaleszenz ist also zu den obigen Zahlen noch hinzuzurechnen.

Nach dem Fieberverlauf kann man vier Gruppen unterscheiden, einmal Fälle mit anfänglichem, hohem Temperaturanstiege, der in den nächsten Tagen, häufig ziemlich plötzlich, wieder abfällt; sodann Fälle, deren ganzer Verlauf von Fieber begleitet ist. Zur ersten Gruppe sind 17 in Genesung ausgegangene Fälle zu rechnen, zur zweiten nur 2, die beide in wenig Tagen zum Tode führten; man könnte daher vielleicht auch diese noch zur ersten Gruppe rechnen und meinen, daß sie den Abfall der Temperatur nicht mehr erlebt haben. In einer weiteren Gruppe tritt das Fieber während des Verlaufes unregelmäßig auf, von 15 Erkrankten starben 11. Endlich wurde ein völlig fieberloser Verlauf in 23 Fällen beobachtet. Auch hier erlagen 3 Kranke.



Ich bin nun nicht etwa der Ansicht, daß diese Gruppen scharf geschieden sind, vielmehr gibt es zahlreiche Übergänge. Die Ähnlichkeit zwischen der ersten und zweiten Gruppe habe ich bereits erwähnt, das unregelmäßige Fieber der dritten hängt bisweilen wohl auch von allerlei Komplikationen ab, die mit der Darmerkrankung nicht eigentlich zusammenhängen, und endlich gewann ich bei Kranken der vierten Gruppe oft den Eindruck, als vermöge der erschöpfte Organismus die Kraft zu erhöhten Temperaturen nicht mehr aufzubringen. Eine ziemlich charakteristische Kurve dieser Art, die erhebliche Kollapstemperaturen zeigt, füge ich hier gleich an (Fig. 1).

Über die subjektiven Beschwerden ist bei der Art unseres Krankenmaterials wenig Sicheres, vor allem aber nichts Vollständiges zu erfahren. Klagen über Leibschmerzen, die von besonnenen Kranken häufig in die linke Unterbauchgegend verlegt werden, begegnen uns nicht allzu selten, ferner klagen besonders Kranke mit anfänglich hohem Fieber auch über Kopfschmerzen. Der Appetit war sehr verschieden. Man fand Kranke, die jeder Nahrungsaufnahme widerstrebten, andere, die die notwendige Diät durchaus nicht innehalten wollten, dazwischen die mannigfaltigsten Übergänge. Die Zunge war häufig belegt, vielfach nur unter Schwierigkeiten zu Gesicht zu bekommen. Dagegen trat häufig Erbrechen auf, insbesondere bei den akut beginnenden Fällen als Anfangserscheinung. Interessant war der Einfluß der körperlichen Erkrankung auf die geistigen Funktionen. Bei einer Reihe von aufgeregten Kranken traten die Sinnestäuschungen und der Bewegungsdrang zurück, eine weitere Anzahl, meist hochgradig Verblödete, blieben während des Ruhranfalles geistig durchaus unverändert. Nie jedoch zeigte sich irgend welche, durch die Ruhr bedingte Benommenheit oder Trübung des Bewußtseins, vielmehr waren zahlreiche Kranke, bei denen der Puls nicht mehr fühlbar, die Extremitäten bereits kühl waren, fast bis zum Eintritt des Todes völlig klar, verstanden an sie gerichtete Fragen und antworteten richtig darauf, mit kaum vernehmbarer Stimme. Der Puls entspricht meist dem Fieber, bei schwerem Verlauf oder nach großen Säfteverlusten des Körpers finden wir ihn weich, häufig fadenförmig, selbst bei niedrigen Temperaturen 108 bis 120 Schläge in der Minute.

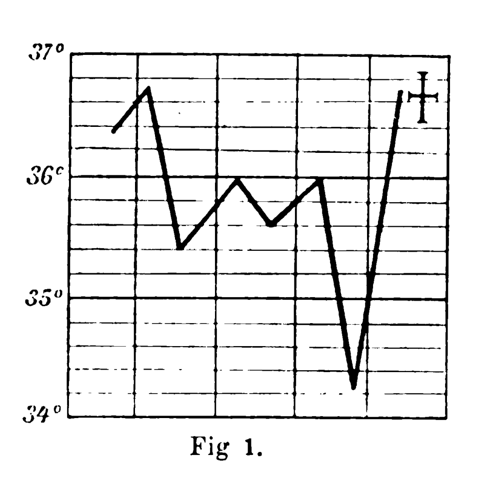


Fig 1.



So kommen wir zum letzten und wichtigsten Punkte, zum Verhalten des Darmkanales. Über die Schmerzerscheinungen ist bereits oben das Nötige gesagt, ein weiteres, von Virchow als „kardinal" bezeichnetes Symptom, der Tenesmus, ist bei unseren Kranken schwer festzustellen, spontane Klagen darüber kamen nicht selten, aber auch nicht gerade häufig vor. Es bleibt also die Beschaffenheit des Stuhles zu prüfen. Und hier setzt bereits die Unsicherheit ein: Das erste Stadium der Ruhr trägt den Namen des „katarrhalischen", die Entleerungen können also auch zunächst einen rein katarrhalischen Charakter zeigen und vom rein klinischen Standpunkte aus hätte man kein Recht, Fälle von bloßem Durchfall, selbst wenn er schleimige und wohl auch einzelne blutige Beimengungen enthält, der hier besprochenen Krankheit zuzurechnen. Erst wenn der Schleimgehalt überwiegt, oder die Stühle wohl gar ganz aus Schleim und Blut bestehen, träte die Diagnose „Ruhr" in ihr Recht. Damit wäre eine ganze Reihe, besonders der gutartig verlaufenden Fälle, unserer Betrachtung entzogen. Und doch findet man bei der Sektion die ausgesprochensten, allgemein als dysenterisch anerkannten Darmveränderungen, ohne daß mehr als geringe schleimige Beimengungen sich in den dünnbreiig-kotigen Stühlen gefunden hätten. Das gibt denn doch wohl das Recht, auch einfach-katarrhalische Erkrankungen, besonders wenn sie mit verdächtigen Allgemeinerscheinungen einhergehen, oder sich mit anderen zugehörigen Fällen vergesellschaften, hier mitzurechnen.

Zunächst fällt eine relativ geringe Zahl der täglichen Entleerungen auf. Während Kartulis hierüber nichts Bestimmtes angibt (2), spricht Bornträger (17) von „sehr häufigen" Stühlen und erläutert diesen Begriff später als 20, 30, 60 mal in 24 Stunden. Kühnemann (22) rechnet als Durchschnittszahl 11 bis 20 Stühle, doch kommen auch 36 bis 48 und mehr vor. Demgegenüber habe ich nie mehr als 22 Entleerungen an einem Tage beobachtet, in den meisten Fällen erfolgten wohl etwa 6 bis 12 Stühle täglich. Auch ihre Beschaffenheit war nur selten „typisch", insofern, als die Stühle größtenteils dauernd kotige Bestandteile enthielten. Dazwischen kamen wohl auch Entleerungen vor, die nur aus Schleim, bzw. Schleim und Blut bestanden, aber nur wenig Fälle zeigten durchgehends solche Beschaffenheit. Ein genauer, zahlenmäßiger Nachweis über Art und Menge der einzelnen Stühle stößt übrigens bei dem vorliegenden Krankenmaterial auf erhebliche Schwierigkeiten; die Kranken sind z. T. unsauber, und besonders wenn mehrere Fälle gleichzeitig behandelt wurden, war es aus praktisch-hygienischen Gründen nicht gut möglich, jede einzelne Entleerung ärztlich zu besichtigen und zu klassifizieren. So beobachtete man also einfach-diarrhoische Stühle, fäkulente, denen Schleim und Blut mehr oder weniger reichlich beigemengt war, ferner Stühle aus



reinem oder blutigem Schleim, aus Gewebsfetzen und Eiter. Letztere besonders bei plötzlich beginnenden, mit hohem Fieber rapid verlaufenden Fällen. Die mikroskopische Untersuchung ließ die genannten Bestandteile auch im einzelnen erkennen, im Kote mancherlei unverdaut Abgegangenes, Epithelien, Eiter und Blutkörperchen. Natürlich fand sich auch eine zahlreiche Bakterienflora, ohne daß indes im Ausstrich oder im hängenden Tropfen bestimmte Arten erkannt wurden. Über die bakteriologischen Verhältnisse soll unten im Zusammenhange gesprochen werden. Trotz verschiedentlicher Untersuchungen gelang es auch nicht, irgend welche Amöben im Stuhle nachzuweisen, wobei allerdings nicht verschwiegen werden darf, daß mir in dieser Hinsicht keine Erfahrungen zur Seite stehen.

In fast noch erhöhtem Maße bestehen Schwierigkeiten für eine dauernde, genaue Kontrolle des Urins. Ich habe in den Krankenblättern wenige einschlägige Notizen gefunden. Einer meiner Patienten hatte hochgestellten, fast braun zu nennenden Urin, in dem sich Eiweiß, aber kein Gallenfarbstoff chemisch nachweisen ließ. Die mikroskopische Untersuchung zeigte hyaline und granulierte Zylinder, Epithelien, sowie einzelne weiße und rote Blutkörperchen.

Die einmal überstandene Ruhr gibt bei uns keinen Schutz gegen abermalige Erkrankung. Von unseren Kranken hat die eine drei Anfälle mit typischen Entleerungen gehabt, und zwar im Oktober 1905 12 Tage, im Dezember 1906 6 Tage, im Februar 1907 9 Tage lang. Der Fieberverlauf ließ sich die beiden ersten Male der ersten Gruppe, das letztemal der vierten einordnen. Eine weitere Patientin hatte vom 2. bis 12. Febr. und 28. März bis 2. April 1907 Ruhranfälle. In den Zwischenzeiten war das subjektive Befinden ungestört. Eine dritte Kranke hatte bereits vom 7. bis 13. Mai 1904 an Dysenterie gelitten, sie erkrankte am 30. Novbr. 1906 aufs neue und starb am 3. Dezember 1906. Kann man in den beiden ersten Fällen schon zweifelhaft sein, ob man es hier mit einer erneuten Infektion oder erneutem Virulentwerden im Darme dauernd beherbergter Keime zu tun hat, so ist man wohl berechtigt, in zwei Fällen den letzteren Modus und zwar in Form eines Rezidivs anzunehmen; hier liegen nämlich zwischen dem Auftreten deutlicher Ruhrsymptome einmal 4, das andere Mal 14 Tage.

An eigentlichen Komplikationen kam nicht viel zur Beobachtung. Teils bestanden sie schon vor dem Beginne der Ruhrerkrankung, wie Decubitus, Erysipel mit Abszeßbildung, Blasenkatarrh, teils kann man sie mehr dem Grundleiden zur Last legen, wie paralytische oder epileptische Anfälle, oder endlich hängen die Komplikationen wohl mit der Darmerkrankung zusammen, sind aber mitbedingt durch den traurigen geistigen



Zustand vieler Kranker. Dazu wäre z. B. Furunkulose zu rechnen, in gewissem Sinne wohl auch die terminale Pneumonia lobularis, die so oft gerade bei Geisteskranken die unmittelbare Todesursache ist. An eigentlichen Komplikationen wurde im Jahre 1901 bei einer Kranken doppelseitige Parotitis beobachtet, bei einem Manne bestand während seines später tödlich geendeten Ruhranfalles einige Tage lang Urinverhaltung, die bisweilen mit dem Katheter bekämpft werden mußte. Über die erste Komplikation habe ich nur bei Heubner (3) etwas gefunden, der aber nur von eitriger Parotitis spricht, die zweite wird auch von Bornträger (17) erwähnt und als nicht ganz gewöhnlich bezeichnet.

Zur pathologischen Anatomie unserer Fälle ist zu bemerken, daß natürlich meist schwerere Erkrankungen vorhergegangen sind, daß aber den leichteren Fällen wohl auch geringfügigere Veränderungen entsprechen. Trotzdem kommen auch Fälle mit mäßigen Darmveränderungen zur Beobachtung. — Befallen ist insbesondere der Dickdarm, und hier wieder sind Blinddarm, Flexur und Mastdarm bevorzugt, häufig aber auch der Dünndarm, und zwar werden hier die Veränderungen nach oben hin meist geringer und weniger ausgebreitet. Bei Sektionen leichterer Fälle sieht man den Bauchfellüberzug meist unverändert, allenfalls besteht leichte Rötung der besonders befallenen Schlingen. An der Schleimhaut sieht man die Zeichen des Katarrhs, Schleimauflagerung, Gefäßfüllung, leichte Schwellung. Diese Erscheinungen steigern sich bei schwereren Fällen. Die Schleimhaut ist dann dunkelblaurot, am stärksten ist die Verfärbung auf der Höhe der Falten, das ganze Gewebe ist verdickt und starr, an einzelnen Stellen finden sich mehr oder weniger ausgedehnte Blutungen. In diesem Stadium sind auch die Follikel etwas vergrößert, oder man trifft an ihrer Stelle kleine Geschwüre an (was aber nur selten erwähnt ist). Bei weiterer Steigerung des Krankheitsprozesses tritt, auch wieder zuerst auf der Höhe der Falten, ein Absterben der oberen Schichten ein, sie nehmen einen grauen Farbenton an, wie „kleienartiger Belag“, weiterhin kann man sie mit leichter Mühe abziehen und hat dann eine Geschwürsfläche vor sich. Endlich findet man diese Geschwüre bereits völlig ausgebildet. Sie sind stets flach, gehen im allgemeinen nicht über die Submucosa hinaus, verbreiten sich in der Fläche aber oft zu erheblicher Ausdehnung. Es kommen Fälle vor, in denen längere Darmstrecken ihrer ganzen Schleimhaut beraubt sind, bzw. diese nur noch in kleinsten Inseln erhalten ist. Die Geschwüre zeigen einen grauen Grund, die Ränder sind flach, nie überhängend, nie wallartig oder unterminiert. Dabei ist häufig die ganze Darmwand verdickt, der Bauchfellüberzug stark gerötet; bisweilen dringt das Geschwür doch mehr in die Tiefe und bricht in die Bauchhöhle durch. Ich finde dies allerdings nur einmal erwähnt.



Es lag nahe, auch an unserem Materiale bakteriologische Untersuchungen auszuführen. Wir haben eine Erkrankung, die alles in allem fast nur schwächliche Leute befällt, die in einer Anzahl von prognostisch leicht zu bestimmenden Fällen mehr oder weniger rasch zum Tode führt, in anderen in baldige Heilung ausgeht oder chronisch verläuft. Das Fieber spielt eine größere Rolle, als dies von den Bearbeitern der Krankheit oder einzelner Epidemien berichtet wird, die Entleerungen entsprechen nur selten dauernd dem klassischen Bilde der Ruhrstühle. Dagegen finden sich anatomisch keine stärkeren Abweichungen von den Veränderungen bei epidemischer Ruhr. Ganz besonders scheint die Art der Verbreitung verschieden. Alle neueren Schilderungen von Epidemien in unseren Gegenden können die Intensität der Ansteckung nicht genug hervorheben: erkrankt ein Familienglied, so sind binnen kurzem alle von der Seuche befallen. Der Keim gelangt in die Nachbarhäuser, dort beginnt das Spiel von neuem. Und unter unseren, dem Kontakt doch so günstigen Verhältnissen? Die Zahl der Erkrankungen bleibt immerhin beschränkt, von einer Pandemie ist keine Rede, und das doch wahrlich exponierte Pflegepersonal bleibt ganz und gar verschont. Das alles scheint einen scharfen Strich gegen die epidemische, echte Ruhr zu ziehen.

Vom November 1906 bis September 1907 wurden an 12 Fällen bakteriologische Stuhluntersuchungen vorgenommen. Man wählte charakteristische Ruhrstühle, oder wo solche an einzelnen Tagen nicht zur Verfügung standen, schleimige Bestandteile aus. Bei 5 verschiedenen Kranken konnten auf Lakmusagar Reinkulturen isoliert werden, die als „ruhrverdächtig" bezeichnet werden mußten. 6 Fälle kamen zur Sektion und bei 4 von diesen konnten die Darmwand, bzw. etwaige Geschwürsflächen untersucht werden. Bei 3 von diesen gelang ebenfalls die Züchtung von Reinkulturen, im ganzen wurden 6 Stämme gewonnen. Sie wuchsen auf Lakmusagar in opaken Kolonien, wiesen z. T. einen spermaähnlichen Geruch auf. Im hängenden Tropfen zeigten sich die Bakterien als plumpe Kurzstäbchen ohne Eigenbewegung.

Ließen schon diese morphologischen und kulturellen Eigenschaften auf nahe Verwandtschaft mit den bisher bekannten Ruhrerregern schließen, so brachten das Agglutinationsverfahren und chemische Untersuchungen weitere Aufschlüsse.

Ich möchte hierauf nicht näher eingehen, da Hr. Oberarzt Winter, kommandiert zum hygienischen Institut der Universität Rostock, seine Ergebnisse ausführlich zu veröffentlichen gedenkt, vielmehr nur kurz die Resultate anführen.

Es handelt sich, wie in so vielen Irrenanstalten, auch bei uns um einen spezifischen Erreger, der in allen überhaupt mit positivem Erfolge

untersuchten Fällen nachweisbar war. Durch Agglutination mit dem Serum von Erkrankten und Genesenen, die in Verdünnungen von $^1/_{300}$ bis $^1/_{1000}$ positiv war, wurde weiter festgestellt, daß diese Bakterien den Krankheitsprozeß bedingt hatten. Durch weitere, mit den Seris von immunisierten Kaninchen vorgenommene Agglutinationsversuche stellte es sich weiter heraus, daß unsere Kulturen nicht mit denen des Shiga-Kruseschen Bacillus identisch waren, und somit zur Gruppe der „Pseudoruhrbazillen“ gehören.

Wie diese „Pseudodysenterie“ in die Anstalt Gehlsheim eingeschleppt worden ist, habe ich nicht festellen können. In Mecklenburg-Schwerin kommt Ruhr nur vereinzelt zur Beobachtung, nur von den polnisch-russischen Wanderarbeitern werden ab und zu Epidemien eingeschleppt, z. B. kamen 1897 in den Medizinalbezirken Güstrow und Parchim zusammen 133 Fälle zur Anzeige, ebenso im Jahre 1899 im Bezirk Gnoien 73 Fälle. Da wir aus den neueren Untersuchungen wissen, daß auch außerhalb der Irrenanstalten „Pseudoruhr“ sporadisch und epidemisch auftritt, so ist die Möglichkeit, daß ein Geisteskranker aus diesen Gegenden bei seiner Einlieferung die Seuche mitgebracht habe, nicht von der Hand zu weisen; etwas Positives vermag ich freilich für diese Vermutung nicht beizubringen. Jedenfalls sind die Ruhrfälle, die ich aus den ersten Jahren ermittelt habe, bei Geisteskranken aufgetreten, die schon mindestens einige Wochen in der Anstalt verweilten.

Die Prognose bzw. Mortalität brauche ich nur kurz zu besprechen, da die Zahlen schon oben genannt sind. Bei uns sind von 10 erkrankten Männern 6 oder 60 Prozent, von 47 Frauen 10 = 21·3 Prozent, insgesamt 16 von 57 oder 28 Prozent gestorben. So kann man wohl von einer gefährlichen Erkrankung sprechen, doch ist hervorzuheben, daß Fälle, bei denen die psychische Erkrankung begründete Aussicht auf Heilung bot, bei uns ihr nicht erlegen sind. Überhaupt darf man gerade hier die Prognose nicht mechanich, oder nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung stellen, sondern fast ausschließlich maßgebend ist der Kräftezustand vor der Erkrankung. Das ist ja auch bei der außerhalb von Anstalten beobachteten Ruhr, auch der epidemischen, der Fall, vielleicht nicht ganz so ausschließlich.

Wir haben nun noch einige Einzelheiten des Auftretens der Ruhr in unserer Anstalt zu besprechen, die z. T. in das Gebiet der ätiologischen Verhältnisse hinübergreifen. Wie schon aus den Zahlen hervorgeht, ist hauptsächlich die Frauenabteilung betroffen, und hier wieder das Gebäude der Unruhigen und Unreinlichen. Nur vereinzelte Fälle wurden in den ruhigen Wachsälen beobachtet, und die freie Station für reine Pfleglinge und arbeitende Kranke blieb gänzlich verschont. Nach mündlicher Mit-



teilung des Direktors, Hrn. Geheimrat Schuchardt, war die Beschränkung auf einen bestimmten Teil der Abteilung früher noch mehr ausgesprochen. Damals erkrankten nur Patientinnen, die in einer Hälfte des betreffenden Gebäudes lagen, die Grenze ging mitten durch einen Krankensaal. Man machte dafür die Tatsache verantwortlich, daß diese Hälfte auf moorigem, von einem vermauerten Bache durchflossenem Grunde steht.

Ebensowenig wie in Saargemünd oder anderen Anstalten läßt sich bei uns eine Verbreitung der Ruhrkeime durch das Wasser annehmen, dazu sind die Fälle allzu sehr und allzu unregelmäßig verteilt. Unser Wasser wird in manchmal nicht genügender Menge, aber in hygienisch einwandsfreiem Zustande aus Brunnen gewonnen.

Die Abfuhr in Gehlsheim kann als einwandsfrei nicht bezeichnet werden, der Kot wird in Tonnen aufgefangen, die täglich gewechselt werden. Bemerkenswert ist immerhin, daß diese Arbeit von Kranken mitbesorgt wird, daß aber bei diesen sich irgend welche Ruhrsymptome nicht gezeigt haben. Anzeichen, daß durch die Abfuhr die Krankheit verbreitet worden wäre, bestehen nicht.

Endlich wären noch die rein individuellen Verhältnisse ins Auge zu fassen. Über das Alter unserer Kranken geben die beiden folgenden Tabellen Aufschluß; die Zahlen sind wohl zu klein, als daß man sichere Schlüsse daraus ziehen dürfte. Immerhin liegen von den Todesfällen der ersten Tabelle 68 Prozent jenseits des 40., 46 Prozent jenseits des 50. und noch 28·5 Prozent jenseits des 60. Lebensjahres. Auch aus der zweiten Tabelle läßt sich die mit dem Alter zunehmende Mortalität ersehen.

I. Todesfälle 1896 bis 30. IX. 1905.

10—20	21—30	31—40	41—50	51—60	61—70 Jahre	Summe
1	2	6	6	5	8	28

II. Erkrankungen 1. X. 1905 bis 30. IX. 1907.

21—30	31—40	41—50	51—60	61—70 Jahre	darüber	Summe
11	12	11	16	6	1	57 Erkrankte
† 2	3	2	6	3		16 Todesfälle

Der Vollständigkeit halber sei auch erwähnt, welche psychischen Krankheiten vorlagen:



	Todesfälle bis 30. IX. 1905	Erkrankungen 1. X. 1905 bis 1907	Davon gestorben
Paranoia	4	7	1
Sekundäre Demenz	5	3	1
Senile Demenz	6	10	4
Paralyse	4	2	2
Melancholie	2	4	2
Dementia praecox	2	14	3
Chronische Verwirrtheit	1	—	—
Imbezillität, Idiotie	1	7	3
Alkohol. Demenz	1	—	—
Delirium acutum	1	—	—
Hysterie	—	4	—
Manie	—	4	—
Epilepsie	1	1	—
Summe	28	56	16
Tumor cerebri	— (nicht geisteskrank)	1	—
		57	16

Die Kranke mit Tumor cerebri ist die einzige, nicht geisteskranke Patientin; niemals ist beobachtet worden, daß ein Arzt oder ein Mitglied des Wartepersonals auch nur die leisesten Anzeichen einer Ruhrerkrankung geboten hätte. Zu den Diagnosen ist zu bemerken, daß bei der vorläufig noch bestehenden Unsicherheit der psychiatrischen Nomenklatur ein Vergleich mit anderen Zusammenstellungen kaum durchzuführen ist. Mehr als die spezielle Krankheits**form** scheint der allgemeine Zustand zu Ruhrerkrankungen zu disponieren und die Prognose zu verschlechtern. Unter den von mir beobachteten, tödlich geendeten Fällen ist ein einziger, der eine vorher anscheinend leidlich kräftige Person befiel, diese aber gehörte zu den Unruhigsten der ganzen Abteilung, und die dadurch zeitweise notwendig gewordene Anwendung von stark wirkenden Beruhigungsmitteln ist immerhin nicht als gleichgültig zu betrachten. Auch unter den gutartigen Fällen findet man nicht viele, die vorher frei von körperlichen Störungen und dabei besonnen und ruhig waren.

Als Anhang möchte ich je eine Krankengeschichte der von mir unterschiedenen Fiebertypen bringen.

1. M. R., 50 Jahre alt, kräftig, an manisch-depressivem Irresein leidend, erkrankte am 29. XI. 06 abends mit hohem Fieber, in der Nacht erfolgten 9 schleimige Entleerungen, sowie mehrfaches Erbrechen. Die Beschaffenheit der Stühle war weiterhin wechselnd. sie enthielten häufig Schleim, bisweilen Blut, meist reichlich kotige Bestandteile, die Zahl ist auf der Kurve ver-

zeichnet. Die Kräfte blieben leidlich erhalten, subjektive Beschwerden wurden nicht geäußert, abgesehen von einem gewissen Mattigkeitsgefühl. Am 9. XII. zuerst wieder geformter Stuhl, am 14. XII. konnte Patientin das Bett verlassen. Behandlung: Bettruhe, flüssige, insbesondere schleimige Diät, die ersten 2 Tage Ol. Ric., gegen Ende Tannineinläufe.

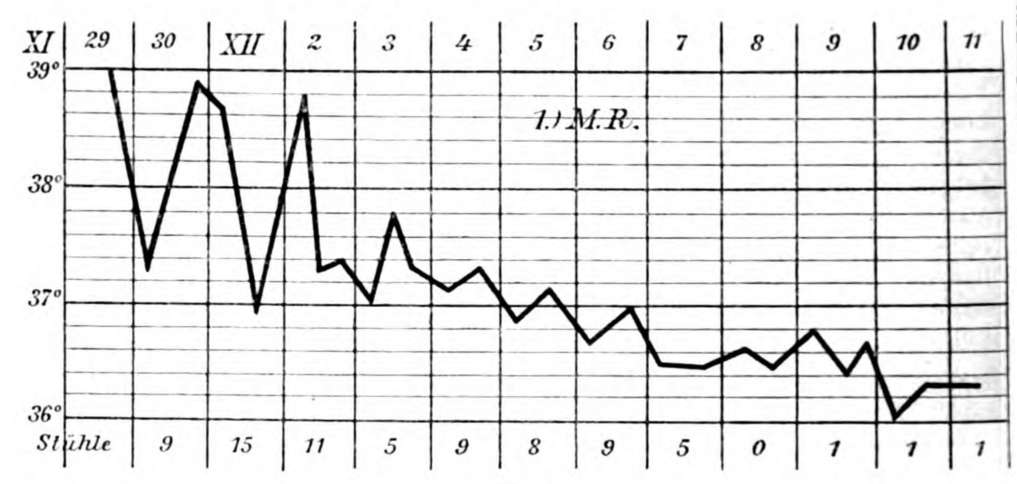


Fig. 2.

2. F. B., 27 Jahre alt, jugendlicher Verblödungsprozeß mit bisweilen starker Erregung und Gewalttätigkeit. Viel Beruhigungsmittel. 30. XI. 06 hohes Fieber, zeitweiliges Erbrechen, gegen körperliche Untersuchung sehr widerstrebend, Druckschmerz des Leibes nicht nachzuweisen. In den nächsten

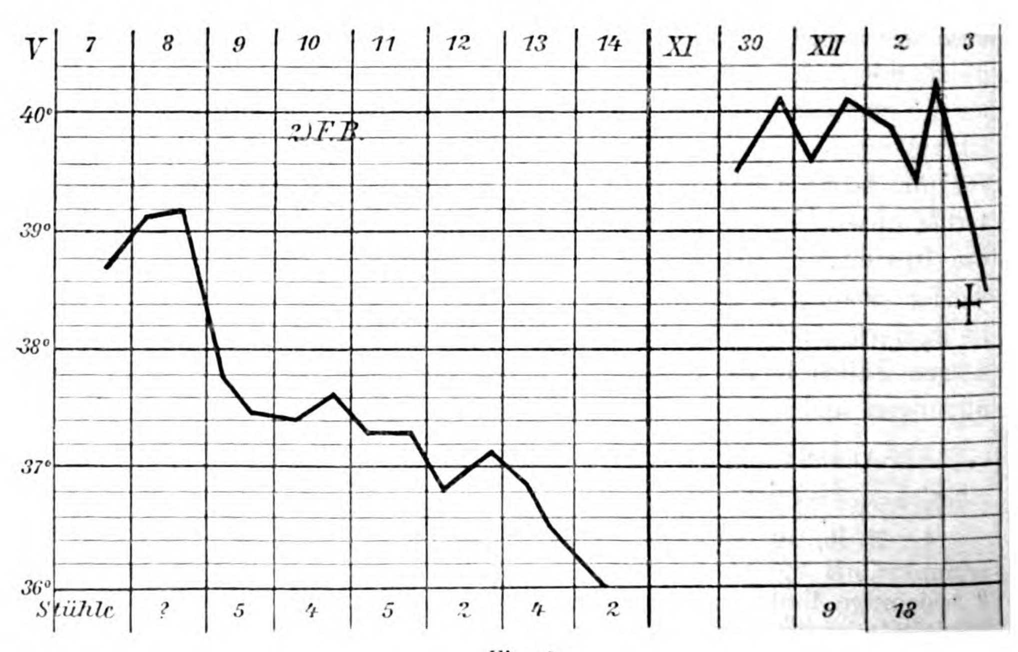


Fig. 3.

Tagen 9, bzw. 18 fast nur aus bluthaltigem Schleim bestehende Stühle. Puls dauernd sehr beschleunigt, meist 120, gegen das Ende 148 i. d. M. Sensorium bis fast zum Tode ungetrübt. Flüssige reizlose Diät (Milch, Schleimsuppe) wurde fast stets wieder erbrochen, daher Infusion physiolog. Kochsalzlösung unter die Haut. Äther-Kampher-Injektionen. Jäher Verfall, 3. XII. abends Exitus.

Der Darm zeigte nach dem Sektionsberichte folgenden Befund: Schleimhaut des Rectums braunrot gefärbt, mit vereinzelten Blutungen ins Gewebe, auf der Höhe der Falten ist die Schleimhaut in Abstoßung begriffen, mit kleinen, graugelben Bröckeln bedeckt, Geschwüre nicht sichtbar. Im Beckenbindegewebe vergrößerte Lymphdrüsen, von dunkelbraunroter Farbe, weicher Konsistenz. Im oberen Teile des Mastdarms sind die Veränderungen ähnlich, aber stärker, besonders sind die Blutungen ausgedehnter, im absteigenden Dickdarm scheint das Epithel auf große Strecken zu fehlen. Im Colon ascendens und der Flexura hepatica Schleimhaut auf der Höhe der Falten sehr blutreich, kleienartiger Belag. Schleimhaut des Blinddarms nur gerötet, der untere Teil des Leerdarms zeigt bereits normale Verhältnisse. Aus der Darmwand konnten die oben erwähnten Bazillen gezüchtet werden, die Stuhluntersuchungen waren erfolglos gewesen.

Interessant ist es, daß die Kranke bereits im Mai 1904 einen Ruhranfall mit blutig-schleimigen Stühlen und Fieber überstanden hatte. Ich setze beide Kurven nebeneinander.

3. Wilhelm D., 60 Jahre alt, Paralyse, sehr hinfällig. 5. XII. 1906 schleimiger Durchfall, bis 9 mal täglich, nach und nach ausgeprägt schleimigblutigen Charakter annehmend. Rascher Verfall, ausgedehnter Decubitus, Puls sehr schlecht; 12. XII. 06 abends Exitus. Urin hochgestellt, braun gefärbt, Albumen +, Zylinder +.

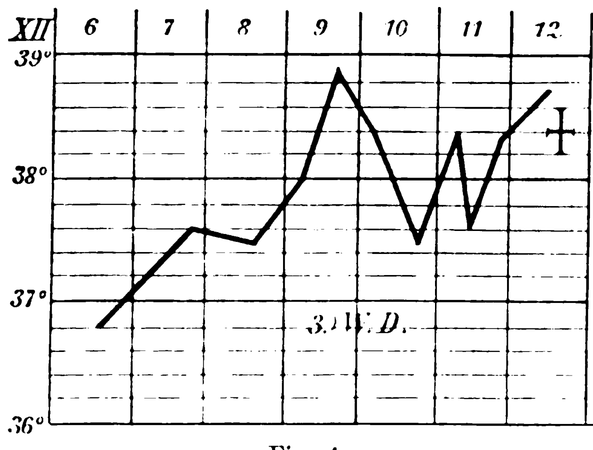


Fig. 4.

Sektion: Hämorrhagischer Katarrh im Dünn- und Dickdarm, oberflächliche Schleimhautverschorfung. Geschwüre in geringer Zahl und Größe, flach. Bazillen bei Lebzeiten aus dem Stuhl gezüchtet, aus Darm, retroperitonealen Lymphdrüsen, Milz, Galle nicht gewonnen. Die Behandlung mußte sich bei dem dekrepiden Mann auf ausreichende Pflege beschränken.



4. M. S., Dementia praecox, äußerste Schwäche und Magerkeit. Alter: 24 Jahre. 20. X. 05 2 mal Durchfall, der anhielt, ohne stärkere Beimengungen von Schleim und Blut. Auch hier konnte von einer Behandlung keine Rede sein. — Sektion: Im unteren Dünn- und Dickdarm Peyersche Haufen und Follikel geschwollen, Schleimhaut dunkelblaurot, auf der Höhe der Falten flache Geschwüre bis zu $1:0 \cdot 3^{cm}$ Größe. Kurve siehe S. 264.

Dieser vierten Gruppe gehören auch viel günstig verlaufende Fälle an, die ohne stärkere Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens nur wenig Tage lang abnorme Stühle zeigen und bald völlig wiederhergestellt sind.

V. Schluß.

Im Vorstehenden glaube ich aus dem verstreuten Material die wesentlichsten Punkte hervorgehoben und durch den ausführlichen Bericht über Gehlsheim auch Neues beigebracht zu haben. Es ist durchaus nicht gelungen, all die als Ruhr in Irrenanstalten beschriebenen Erkrankungen einzuordnen, aber es haben sich Gruppen ergeben, denen wohl nach und nach auch die bisher nicht sicher bekannten Formen zugeteilt werden können.

Suchen wir uns die Ergebnisse nochmals zu vergegenwärtigen! Gibt es überhaupt eine „Ruhr der Irren“, gibt es nur eine? Mit einem Ja oder Nein kann die Frage zunächst nicht beantwortet werden. Faßt man nach der alten, rein klinischen Anschauung die Ruhr als einheitliche Krankheit auf, die nur in endemischer, epidemischer, sporadischer „Form“ verläuft, dann hat man auch kein Recht, eine besondere „Ruhr der Irren“, mag sie nun „Pseudo-“, „Paradysenterie“, oder wie man sonst will, genannt werden, zu unterscheiden. Glaubt man aber, daß die neuen Forschungsergebnisse der Bakteriologie diese „Formen“ zu selbständigen, ätiologisch verschiedenen, übrigens selbst klinisch nicht gleichen, sondern nur ähnlichen Krankheitsbildern erhoben haben, dann sollte auch in der Benennung eine Änderung eintreten; man sollte nicht mehr von Ruhr schlechthin sprechen, sondern stets die spezielle Form, bzw. eigentlich Krankheit durch ein Beiwort hervorheben. Verfährt man so, dann unterliegt es wieder keinem Zweifel, daß die „Ruhr der Irren“ keine einheitliche Krankheit ist.

Vielmehr haben wir sicher die echte (Grafenberg) und die „Pseudo-“ Dysenterie in Irrenanstalten, höchst wahrscheinlich auch die endemische und zwar in Saargemünd.

Trotz alledem wird man aus praktischen Gründen und bei der inneren Verwandtschaft dieser Krankheiten, den Begriff der „Ruhr in Irrenanstalten“ nicht aufzugeben brauchen. Denn in der Tat treffen eine ganze



Reihe von ätiologischen Momenten für sie alle zu, und auch von einer gewissen Modifikation des Verlaufes im Sinne der Annäherung der klinischen Formen darf man wohl sprechen.

Ist es doch eigenartig, daß in so mancher ruhrfreien Gegend die Irrenanstalt dauernd diesen Gast beherbergt, daß die beste Pflege, die stete Besserung der äußeren hygienischen Verhältnisse ihn meist nicht bannen kann.

Es ist oben über die allgemein-hygienischen Verhältnisse bei den einzelnen Anstalten bzw. ihren Ruhrerkrankungen gesprochen worden, nun aber dürfte es angebracht sein, einmal das hervorzuheben, was die Irrenanstalt in ihrem Kampfe gegen die Seuchen noch so sehr hemmt.

Alle neueren Bearbeiter von Ruhrepidemien stimmen darin überein, daß der weitaus wichtigste Weg der Ansteckung von der Person des Erkrankten direkt zum Gesunden führt. Besonders Bornträger (17) hat anschaulich das Leben in so mancher Krankenstube geschildert, und danach wundert man sich wirklich nicht, wenn vom Kinde in der Wiege bis zum Greise alle Mitglieder des Haushalts, des Hauses, der Nachbarschaft, soweit sie in Verkehr steht, erkranken.

Auch in Irrenanstalten spielt die Ansteckung von Person zu Person eine große Rolle. Wer die Verhältnisse einer Station mit unruhigen Kranken, die z. T. unsauber sind, kennt, weiß, daß die Vorbedingungen der Kontaktinfektion leicht gegeben sind. Wir haben Kranke, die bei ihren zahlreichen Entleerungen wenig oder gar nicht auf sich achten, ein Pflegepersonal, das zwar z. T. allen billigen Anforderungen entspricht, sich z. T. aber immer wieder aus ungeschulten Elementen ergänzt. Und dies Personal soll bald hier eine unruhige Kranke ins Bett zurückgeleiten, hier eine andere füttern, dort einer dritten bei ihrer Notdurft behilflich sein. Häufen sich diese Aufgaben plötzlich, dann wird die nötige Desinfektion wohl einmal unterlassen oder abgekürzt. Dazu kommt, daß auch die Kranken zueinander laufen, sich gegenseitig berühren, einander Gegenstände geben oder wegnehmen. Wahrlich, Gelegenheit zur Ansteckung ist hier genug gegeben!

All' dies würde nun zwar erklären, daß die Krankheit schnell von einem Patienten auf den anderen übergreift, daß ein Fall selten vereinzelt bleibt, die Frage aber ist, wo sich die Erreger in den manchmal monatelangen Zwischenzeiten zwischen den einzelnen Erkrankungen aufhalten und virulent bleiben.

Zunächst kämen die Wände, der Fußboden, die Geräte in Betracht, an denen die Bakterien z. B. antrocknen, nachher weiter verschleppt werden könnten. Wahrscheinlicher ist es aber, daß leichte oder sogar harmlose, symptomlose Erkrankungen auftreten können, und daß nach



Ablauf der akuten Erscheinungen sich virulente Bazillen im Darme halten können, mit einem Worte, daß auch unter den Irren sich Bazillenträger finden.

Daß aber die Krankheit stets von neuem aufflackern kann, hat nicht zum wenigsten darin seinen Grund, daß sie immer wieder neues Material findet. Dekrepide Patienten aller Art, Paralytiker, senil Demente, verblödete Epileptiker und Katatoniker werden mit Vorliebe befallen, und wir müssen hier wohl die so oft schon betonte Neigung der Irren zu Darmerkrankungen als prädisponierendes Moment heranziehen.

Schwieriger als das Einschlafen und Wiederaufflackern der Seuche ist aber zu verstehen, warum doch immer nur eine verhältnismäßig beschränkte Anzahl von Patienten befallen wird, warum so viele von ihnen verschont bleiben. Auf diese Frage können wir vorläufig keine Antwort geben.

Da wir spezifisch wirkende Mittel gegen die einzelnen Ruhrformen nicht haben (auch die Wirkung der Ipecacuanha ist zum mindesten nicht unbestritten), wird die Therapie symptomatisch sein müssen. Oben sind die therapeutischen Maßnahmen bereits z. T. geschildert worden, hier darf als meist empfohlen wohl kurz folgendes bezeichnet werden:

Unerläßlich sind Bettruhe und Diät, die flüssig, aber möglichst kräftig sein soll, besonders bei längerer Krankheitsdauer. Medikamentös sind in den ersten 3 Tagen Abführmittel, nachher Adstringentien, Tannigen, Tannalbin, Bismut. subnitric. u. a. am Platze, dabei scheue man vor großen Dosen nicht zurück. Gegen Darmblutungen sieht man bisweilen von Liqu. ferr. sesquichlor. gute Erfolge, auch Darmspülungen mit Tannin wurden bisweilen versucht, anscheinend ohne bemerkenswerten Erfolg. Nach Aufhören der Ruhrstühle geht man zu festerer Kost über. Einen erheblichen augenblicklichen Erfolg erzielen subkutane Kochsalzeinspritzungen, besonders bei stürmisch, mit großen Säfteverlusten einhergehenden Erkrankungen.

Wichtiger als die individuelle Behandlung ist die Prophylaxe. Wenn auch die klinischen und die Übertragungsverhältnisse auf eine große Mitbeteiligung der individuellen Disposition hinweisen, so bleibt doch kein Zweifel, daß die Infektion die entscheidende Rolle spielt. Wir haben gesehen, daß die Ansteckung nicht aus einer allgemein zugänglichen Quelle, sondern von Person zu Person erfolgt. Der einzelne Kranke ist also der Herd, von dem weitere Erkrankungen ausgehen. Leider läßt sich das in solchen Fällen sonst souveräne Mittel völliger Isolierung nicht absolut durchführen. Man kann die Kranken wohl absondern, aber es wird meist kein vollständiger Abschluß möglich sein, da das psychische Verhalten unabweisbar bestimmte Abteilungen als Aufenthaltsort vorschreibt. Sodann



gilt es, die von den Kranken ausgehenden Infektionsstoffe, insbesondere also den Kot, gründlich zu desinfizieren, wofür die allgemein bekannten Vorschriften in Anwendung kommen. Natürlich wird man dem Personal größte Sauberkeit und oftmalige Desinfektion zur Pflicht machen, aber es ist schwer, auf einer Abteilung von Geisteskranken desinfizierende Flüssigkeiten frei stehen zu lassen, und je umständlicher die Maßnahmen für das Personal sind, desto weniger kann man sich auf peinliche Befolgung der Vorschriften verlassen.

Die besten Erfolge aber wird man erzielen, wenn man nicht nur der Seuche den Angriff überläßt und sich verteidigt, sondern in den anscheinend freien Zwischenräumen nach den verborgenen Herden fahndet, jedem, noch so leichten Durchfall seine Aufmerksamkeit zuwendet und durch systematische Untersuchungen die etwaigen Bazillenträger festzustellen sucht. Gelingt es dann, diese wirksam zu isolieren, oder die Bazillen aus dem Darm für die Dauer zu entfernen, dann muß schließlich auch das Wiederaufflackern der Krankheit verhindert werden können.

Selbstverständlich sind solche Maßnahmen nur möglich bei auch sonst einwandsfreien hygienischen Verhältnissen, und deren Herstellung scheint bereits den Boden für beachtenswerte Erfolge bereitet zu haben, z. B. in Saargemünd. Immer aber wird die so häufige Überfüllung der Anstalten den Kampf aufs äußerste erschweren.

Fassen wir das Ergebnis kurz zusammen, so lassen sich folgende Sätze aufstellen:

1. Die Ruhr der Irren ist weder eine spezifische, noch in sich einheitliche Krankheit, vielmehr kommen alle sonst beobachteten Formen der Dysenterie auch in Irrenanstalten vor.

2. Als Hauptformen sind sicher nachgewiesen:
   a) die epidemische, durch den Bacillus dysenteriae Shiga-Kruse hervorgerufene Dysenterie,
   b) die Pseudodysenterie, durch verschiedene, aber untereinander verwandte Bakterien bedingt;
   c) wahrscheinlich die endemische, durch Amöben bedingte, häufig mit Leberabszeß komplizierte Dysenterie.

3. Die äußeren Verhältnisse der Irrenanstalt und ihres Krankenmaterials sind die Veranlassung für das stete Wiederauftreten der Krankheit. Die Ansteckung von Person zu Person ist praktisch die einzige Infektionsquelle.

4. Die Prophylaxe entspricht den allgemeinen Grundsätzen, doch begegnet sie in Irrenanstalten besonderen Schwierigkeiten.



Ich erfülle zum Schlusse nur eine angenehme Pflicht, wenn ich all denen, die mich bei der Abfassung dieser Arbeit unterstützt haben, meinen Dank ausspreche. Es sind dies einmal die Herren Irrenanstaltsdirektoren, die auf meine Anfragen in entgegenkommendster Weise antworteten, sodann Hr. Oberarzt Dr. Winter, der die bakteriologischen Untersuchungen ausführte. Besonders aber danke ich Hrn. Prof. Dr. Pfeiffer für mancherlei Anregung und die Durchsicht der Arbeit, sowie meinem verehrten Chef, Hrn. Geheimrat Schuchardt, der mir die Erlaubnis zur Benutzung des hiesigen Materials gab und mir bei der Bearbeitung mit seiner Erfahrung zur Seite stand.

Literatur-Verzeichnis.

1. Virchow, Kriegstyphus und Ruhr. Virchows *Archiv*. LII.

2. Kartulis, Dysenterie. Nothnagels *Handbuch*. Bd. V. I. Hälfte.

3. Heubner, Dysenterie. v. Ziemssens *Handbuch*. Bd. II, 1.

4. Kruse, Über die Ruhr als Volkskrankheit und ihren Erreger. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1900. Nr. 40.

5. Derselbe, Zur Geschichte der Ruhrforschung und über Variabilität der Bakterien. *Ebenda*. 1903. Nr. 12.

6. Derselbe, Die Ruhrgefahr in Deutschland, insbesondere im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. *Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege*. Bd. XIX, 5 u. 6.

7. Derselbe, Weitere Untersuchungen über die Ruhrbazillen und die Ruhr. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1901. Nr. 23, 24.

8. Kruse und Pasquale, Untersuchungen über Dysenterie und Leberabszeß. *Diese Zeitschrift*. 1894. XVI. S. 1.

9. Kruse, Der jetzige Stand der Dysenteriefrage. 73. *Naturf.-Versammlung*. II, 2. S. 575.

10. Derselbe, Ätiologie und Prophylaxe der Ruhr. *Zeitschr. f. ärztl. Fortb.* Bd. I. S. 339.

11. Derselbe, Über ruhrähnliche Erkrankungen in Irrenanstalten. *Psychiatr. Wochenschrift*. 1900/01. Nr. 41.

12. Derselbe, Neue Untersuchungen über die Ruhr. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1907. Nr. 8 u. 9.

13. Kruse, Rittershaus, Kemp u. Metz, Dysenterie und Pseudodysenterie. *Diese Zeitschrift*. LVII.

14. Kemp, Über Paradysenterie. *Ebenda*. LVII.

15. Köttgen, Über die 1899 in Barmen aufgetretene Ruhrepidemie. *Centralbl. für allgem. Gesundheitspflege*. XIX.

16. Haasler, Über Folgekrankheiten der Ruhr. *Deutsche med. Wochenschrift*. XXVIII. Nr. 2, 3.

17. Bornträger, Ruhrepidemie im Regierungsbezirk Danzig 1895/96. *Diese Zeitschrift*. XXVII.

18. Derselbe, Ist die Ruhr in Preußen auszurotten? *Zeitschrift f. Medizinalbeamte*. XVII. S. 569.

19. Kriege, Über drei Ruhrepidemien in Barmen 1899—1901. *Archiv f. klin. Medizin*. LXXIII.

20. Jürgens, Zur Ätiologie der Ruhr. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1903. Nr. 46.



21. Jürgens, Untersuchungen über die Ruhr. *Zeitschrift f. klin. Medizin.* LI. S. 365.

22. Kühnemann, Neuere klinische Erfahrungen über die Ruhr. *Deutsche Med. Zeitung.* XXV. S. 377.

23. Springfeld, Ruhrseuchen im Regierungsbezirk Arnsberg. *Klin. Jahrbuch.* XII. S. 407.

24. Referat: Bakteriologische Befunde bei einer Massenvergiftung in der Anstalt Gaustad. *Centralblatt für Bakteriologie.* XXVII.

25. Vincent, Ungleichheiten der Dysenterien. Ref. *Deutsche Med. Zeitung.* 1904. S. 23.

26. *Sanitätswesen des preußischen Staates.* 1889—1904.

27. *Generalbericht über die Sanitätsverwaltung im Königr. Bayern.* 1865—1904.

28. Liefmann und Nieter, Über Ruhr bei Irren. *Münchener med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 43.

29. *Bericht der Irrenanstalt Buitenzorg (Java) 1894—1901.*

30. *Bericht über die Lothringische Bezirks-Irrenanstalt bei Saargemünd 1880 bis 1899*, und: *Jahresberichte 1898—1905.*

31. *Die Rheinischen Provinzial-Heil- und Pflegeanstalten Grafenberg, Merzig, Andernach in ihrer Entwicklung, Entstehung und Verfassung.* Und: *Jahresberichte über die Heil- und Pflegeanstalten der Rheinprovinz 1896/96 bis 1905/06.*

32. *Ärztliche Berichte der Provinzial-Irrenanstalt Rybnik 1898/99 bis 1905.*

33. Weber, Über ruhrartige Darmerkrankungen in Irrenanstalten. *Archiv für Psychiatrie.* Bd. XXXIV. S. 324.

34. *Ärztliche Jahresberichte der Provinzial-Irrenanstalt Bunzlau 1898—1906.*

Zahlreiche weitere Anstaltsberichte sind im Text nicht besonders erwähnt und werden deshalb auch hier nicht aufgeführt.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Jena.]
(Direktor: Geh. Hofrat Prof. Dr. A. Gärtner.)

Über eine isoliert gebliebene Epidemie bazillärer Ruhr in Mitteldeutschland und einen dabei gefundenen, zwischen den Typen Shiga-Kruse und Flexner stehenden Bacillus.

Von

Oberarzt Dr. **Fr. Konrich,**
kommandiert zum Institut.

Die folgenden Beobachtungen betreffen eine Ruhrepidemie, welche sich im Spätsommer und Herbst 1906 in der Nähe von Jena abgespielt hat. Außerdem werden Versuche mitgeteilt, zu denen die bakteriologische Untersuchung der Seuche den Anstoß gab. Aus äußeren Gründen setzte die bakteriologische Bearbeitung der Epidemie erst spät ein, als die Krankheit bereits in der Abnahme begriffen war, und umfaßte daher nur eine kleine Zahl von Krankheitsfällen.

Die Epidemie betraf das Städtchen Triptis und die Nachbardörfer, von denen eines besonders schwer zu leiden hatte, während die übrigen nur vereinzelte Ruhrfälle aufwiesen. Die Stadt liegt im flachen Tal des Orlabaches auf mit Schotter durchsetztem Lehmboden und besteht meistens aus kleineren, alten Häusern. Bei lebhafter Bevölkerungszunahme im letzten Jahrzehnt sind die Wohnungsverhältnisse vielfach ungünstig. Die Fäkalien werden in Gruben gesammelt. Etwa 1 km oberhalb der Stadt sind Quellen gefaßt, deren Wasser an sechs verschiedenen Stellen der Stadt in Laufbrunnen zutage tritt; einige von ihnen haben unter ihrem Auslauf größere Sammelbecken. Die öffentlichen und die wenigen Privatpumpbrunnen sind gegen verunreinigende Zuflüsse nicht geschützt. Ein

bestimmter Versorgungsbereich für jede einzelne Wasserentnahmestelle existiert nicht. Die Bevölkerung der Umgebung der Stadt lebt hauptsächlich vom Ertrage der Landwirtschaft. Als einzige Industrie befindet sich in der Stadt eine Porzellanfabrik mit etwa 300 Arbeitern, die zum größten Teile in der Stadt, zum kleinsten Teile auf den umliegenden Dörfern wohnen.

Fast 3 km unterhalb von Triptis liegt das Dorf Miesitz, das den Ausgangspunkt der Epidemie darstellt. Hier kam der erste Ruhrfall am 4. August 1906 vor; 5 Tage später, am 9. August, der zweite. Über diese beiden Kranken finden sich nähere Mitteilungen bei den Angaben über die Entstehung der Seuche. Die Zweiterkrankte, ein Dienstmädchen, wurde wegen ihres Leidens von ihrer Dienstherrschaft entlassen und ging zu ihren Eltern, die in der sehr dicht bevölkerten Schloßgasse von Triptis wohnten. Wie gleich von vornherein bemerkt werden muß, ist die Desinfektion anfangs so gut wie völlig unterblieben und später in unzulänglicher Weise ausgeübt worden. Zunächst verbreitete sich die Epidemie in Miesitz weiter; in Zwischenräumen von wenigen Tagen erkrankten Leute aus der Umgebung des 1. und 2. Falles, und in kurzer Zeit hatte sich die Krankheit über das ganze Dorf ausgedehnt. In Triptis dagegen blieb trotz fehlender Desinfektion der Fall 2 in der Schloßgasse volle 8 Tage der einzige. Erst am 9. Tage erkrankte das Kind des Dienstmädchens, und nach weiteren 4 Tagen griff die Krankheit plötzlich mit großer Schnelligkeit um sich, wobei besonders die dicht bewohnten Teile der Stadt befallen wurden. Sowohl in Miesitz wie in Triptis schritt die Epidemie ausschließlich auf dem Wege des Kontaktes vorwärts. Bei Durchsicht der namentlichen Liste der Erkrankten bleibt kaum ein Fall übrig, wo nicht durch verwandschaftliche Beziehungen, gemeinsame Wohnräume, Arbeitsverhältnisse und mehrfach auch durch Krankenbesuche der Faden der Infektion verfolgt werden kann. Nirgend dagegen lassen sich Gruppierungen einer größeren Zahl von Fällen um gemeinsame Infektionsquellen erkennen. Die Schule bleibt außer Betracht, die Fabrik mit ihrer ziemlich großen Arbeiterzahl und besonders auch die Wasserversorgung. Die Zahl der Erkrankungen erreichte im August und in der ersten Hälfte des September ihre größte Höhe, darauf nahm sie allmählich ab. Ende Oktober erlosch die Seuche. In besonders klarer Weise trat der Kontakt als Infektionsmodus bei den auf die umliegenden Dörfer verteilten Fällen in die Erscheinung. Da Triptis den wirtschaftlichen Mittelpunkt des Epidemiegebietes bildet, wurde nur in den dadurch gegebenen Verkehrswegen von der Stadt aus die Krankheit verschleppt, während von dem verhältnismäßig viel schwerer verseuchten Miesitz nicht ein einziger Fall auf die Nachbarorte übergegriffen hat. In sechs rings um Triptis



in 2 bis 5 km Entfernung gelegenen Ortschaften erkrankte nur je eine Person, die nachweislich in der Stadt entweder geschäftlich in ruhrversuchten Häusern zu tun gehabt oder dort ruhrkranke Verwandte oder Bekannte besucht hatte. Ein siebentes Dorf wies zehn Fälle auf, von denen der erste wiederum in Ruhrhäusern von Triptis tätig gewesen war; die anderen neun Erkrankungen betrafen Personen aus dem Hause jenes Falles, meist Kinder, sowie Kinder aus der Nachbarschaft. Hier dürfte beim gemeinsamen Spielen die Übertragung erfolgt sein.

Nachdem den Winter hindurch die Seuche sich nicht gezeigt hatte, erkrankte im April 1907 wieder eine Frau, die im vorhergehenden Herbste einen leichteren Ruhranfall durchgemacht hatte und jetzt bei der zweiten Erkrankung daran zugrunde ging. Ferner wurden im Mai 1907 drei Personen krank (Eltern und Kind); in dem Hause waren bei der Epidemie einige Fälle vorgekommen. Im Laufe des Sommers kamen noch vereinzelte Erkrankungen vor, aber dank der von den Ärzten in jedem einzelnen Falle energisch durchgeführten Desinfektion ist eine weitere Ausbreitung der Seuche verhindert worden.

Die Gesamtzahl der Kranken, die in ärztlicher Behandlung gestanden haben und zur Kenntnis der Behörde gelangten, beträgt 161. Bei der Gleichgültigkeit der Bevölkerung konnte jedoch angenommen werden, daß in Wirklichkeit beträchtlich mehr Personen, wenn auch zum Teil wohl nur leicht, krank gewesen waren. Mündliche Nachforschungen bestätigten auch die Annahme. So berechneten der Gemeindevorsteher des Dorfes Miesitz und mehrere ältere Ortseingesessene, daß dort rund ein Viertel der Einwohner die Krankheit durchgemacht hätte. Für Triptis ergab die Nachfrage zwar ein weit günstigeres Verhältnis, doch haben auch in der Stadt eine ganze Reihe von Leuten leichte Ruhranfälle gehabt, ohne einen Arzt zu Rate zu ziehen. Von den 161 ärztlich behandelten Kranken waren 27·9 Prozent Frauen, 37·8 Prozent Männer und 34·1 Prozent Kinder, eine immerhin auffällige Erscheinung, wenn man bedenkt, daß gerade die erwachsenen weiblichen Mitglieder die Krankenpflege in der Familie ausüben und infolgedessen der Infektionsgefahr in verstärktem Maße ausgesetzt sind. Von den 161 Fällen endeten tödlich 19 = 13 Prozent. Auf Triptis entfielen 112 Fälle mit 15·5 Prozent Mortalität; auf die Kopfzahl berechnet = 4·9 Prozent Morbidität und 0·6 Prozent Mortalität. Miesitz hatte 21 Fälle mit 14·2 Prozent Mortalität; auf die Kopfzahl bezogen = 10·7 Prozent Morbidität und 1·5 Prozent Mortalität. Der Rest verteilte sich auf acht Orte.

Die klinischen Erscheinungen boten so gut wie gar keine Abweichungen von dem bekannten Bilde der bazillären Ruhr, so daß sie nur kurz gestreift zu werden brauchen. Die Krankheit begann meist

plötzlich mit heftigen, oft schon am ersten Tage blutig-schleimigen Durchfällen; in 10 bis 12 Tagen wurden die Stühle gewöhnlich wieder fäkulent. Die Stuhlgänge erfolgten im Durchschnitt alle halbe Stunde, aber auch weit häufiger, mitunter kamen die Kranken kaum vom Unterschieber fort. Dabei pflegten sehr bald bedrohliche Schwächezustände einzutreten. Die Temperatur bewegte sich zwischen 38° und 38·5°, erreichte nicht selten in den ersten Tagen 40° und darüber. Komplikationen fehlten fast völlig, wenn man von den Anfällen von Herzschwäche absah. Die Dauer der Krankheit schwankte zwischen 7 und 60 Tagen und betrug im Mittel 3 Wochen; chronische Fälle kamen nur vereinzelt vor. Die kürzeste Zeit vom Beginne der Krankheit bis zum Tode belief sich auf 36 bis 48 Stunden bei kleinen Kindern und alten Leuten, auf 10 Tage bei kräftigen Erwachsenen. Rezidive wurden nur in geringer Zahl beobachtet und waren stets durch grobe Diätfehler bedingt, verliefen aber meistens bei folgsamen Patienten günstig.

Die Behandlung brachte außer Diät anfangs Laxantien, darauf Adstringentien in Anwendung, bei Schwächezuständen des Herzens Exzitantien. Spezifisches Serum wurde nicht gebraucht.

Die bakteriologische Untersuchung von Stuhl und Blut der Ruhrkranken.

Die Stuhlproben, insgesamt 14, von verschiedenen Patienten stammend, wurden in den bekannten Versandgefäßen der Untersuchungsstelle des Hygienischen Instituts in Jena zugeschickt. Die Dauer des Transportes schwankte zwischen 14 und 18 Stunden; später fand auf unseren Wunsch Eilbestellung statt, wodurch eine geringe Abkürzung der Beförderungszeit eintrat. Als Mindestzeit von der Ausscheidung bis zur Verarbeitung eines Stuhles werden etwa 12 Stunden anzusehen sein.

Zwei Stühle waren dickbreiig und fast schwarz, die übrigen flüssig oder gallertig mit wechselnder roter Farbe, einige sahen fast wie reines Blut aus. Die meisten Proben rochen schwach fade. Die beiden dickbreiigen und drei der flüssigen Stühle zeigten keinen Gehalt an Schleim, die anderen bestanden zum größten Teile daraus. Die mikroskopische Untersuchung der schleimig-blutigen Stühle — die übrigen boten nichts Abweichendes — ergab Fäden von Schleim, der nesterweise mehrkernige Leukocyten, aber immer nur in geringer Zahl, einschloß; hier und da sah man Epithelzellen mit schlecht gefärbten Kernen. Außerdem zeigten die Präparate stark wechselnden Gehalt an roten Blutkörperchen, die teils vereinzelt, teils in Klumpen lagen und meistens sehr blaß aussahen, so daß die rote Farbe der Stühle hauptsächlich auf gelöstem Hämoglobin zu



beruhen schien. Der mikroskopisch nachweisbare Keimgehalt war dabei regelmäßig sehr gering und bestand aus meist einzeln liegenden, gelegentlich auch in Nestern angeordneten, plumpen und niemals von Leukocyten eingeschlossenen Kurzstäbchen. Dieser niedrige Keimgehalt dysenterischer Stühle ist bereits von Kruse und mehreren anderen Beobachtern nach ihm beschrieben worden.

Für die kulturelle Untersuchung[1] fanden einerseits die elektiven Nährböden nach v. Drigalski-Conradi und nach Endo, sowie andererseits gewöhnliche Agar- und Gelatineplatten Anwendung, wobei jedoch die ersteren in doppelter bis dreifacher Menge als die letzteren herangezogen wurden. Die Endoplatten wurden anfangs mitgebraucht, weil Zweifel an der Natur der Krankheit laut geworden waren und wir daher mit anderen Erregern aus der Gruppe der Enteritisbakterien rechnen mußten. Nach Stellung der bakteriologischen Diagnose kamen die Fuchsinplatten natürlich in Fortfall, da sie ja den Ruhrerregern kein Wachstum gewähren. Zunächst wurden alle eingegangenen Stuhlproben einer sorgfältigen, auf Amöben gerichteten Untersuchung unterworfen. Es gelang nicht, eine Amöbe oder auch nur ein an Amöben erinnerndes Gebilde zu finden. Dann wurden die Schleimflocken der Stühle in erster Linie untersucht, die bei der bazillären Dysenterie die Erreger oft in Reinkultur enthalten sollen, wie Shiga schon in seiner ersten Arbeit über den Ruhrerreger hervorhebt. Nach den uns zugegangenen Mitteilungen über die klinischen Erscheinungen und den Verlauf handelte es sich mit größter Wahrscheinlichkeit um eine bazilläre und nicht um eine protozoïsche Ursache der Seuche. Es wurden einmal die mit steriler physiologischer Kochsalzlösung von Kotteilchen nach Möglichkeit befreiten Schleimflocken auf die Nährböden gebracht, sodann aber auf Stuhlteile ohne Schleim ausgesät. Auf diese Art gelangten alle Stuhlproben zur Untersuchung, also gewiß auf einer breiten Basis, indem jeweils 16 bis 20 Platten angelegt wurden. Die Gelatineplatten wurden nach 48, die übrigen nach 18 bis 24 Stunden weiterverarbeitet. Regelmäßig zeigten die Originalplatten ein ziemlich reichliches Wachstum, was bei der mikroskopischen Keimarmut der Stühle auffiel, und zwar sowohl die mit Stuhlflüssigkeit als auch die mit Schleimflocken beschickten Nährmedien. Nach dem Aussehen der elektiven Nährböden handelte es sich meistens um Coliarten. Während man beim Aussuchen der verdächtigen Kolonien auf der Gelatineplatte schon großen Schwierigkeiten begegnete, war man bei den einfachen Agarplatten geradezu aufs Raten angewiesen; sie wurden daher später nicht mehr verwendet. Da-

[1] An diesen Untersuchungen hat sich der damalige II. Assistent des Instituts, Hr. Apotheker C. Back, lebhaft beteiligt.



gegen ging die Durchsicht der mit Indikator versetzten Nährböden ungleich schneller und sicherer von statten. Von den Gelatineplatten wurden die zarten, bläulich-weißen, kleinen Kolonien, von den elektiven Nährböden die farblosen bzw. blauen, feucht-glänzenden, einfach konturierten weiter verfolgt. Von den äußerst zahlreichen untersuchten Kolonien oder den daraus gewonnenen Reinkulturen ergab sich jedoch nur eine einzige, die alle Eigenschaften eines Ruhrstammes vom Typus Shiga-Kruse aufwies und mit einer derartigen Kontrollkultur völlig übereinstimmte: ein plumpes, Gram negatives, unbewegliches, geißelloses Kurzstäbchen, wächst auf Agar als dünner, bläulich-weißer, feuchter Rasen, auf der Gelatineplatte als leicht geränderte Kolonie von gleicher Farbe, bildet kein Indol, bringt Milch weder zur Gerinnung noch Aufhellung, verändert Neutralrottraubenzuckeragar nicht, rötet Lakmusmolke schwach, ohne sie zu trüben, wobei die rote Farbe auch nach mehreren Tagen bleibt, liefert auf dem v. Drigalski-Conradischen Nährboden kleine, blaue, feuchtglänzende, einfach geränderte Kolonien, auf der Kartoffel kaum sichtbaren, sehr zarten Rasen, hellt Lakmusmannitagar in der Tiefe auf, verändert Lakmusmannitnutroselösung nicht und rötet Lakmusmaltosenutroselösung schwach. Demgemäß fiel auch der Agglutinationsversuch mit hochwertigem Tierserum (mittels Shiga-Krusebazillen hergestellt) positiv aus: nach 24 Stunden Körnchenbildung noch in der Verdünnung 1:2500, während der Kontrollstamm bis zur Titerstellung 1:3000 beeinflußt wurde. Die Agglutination mit einem hochwertigen Flexnerserum (Grenzwert 1:8000) ergab bei beiden Stämmen bis 1:200 Körnchenbildung.

Das höchst geringe Ergebnis so ausgedehnter Untersuchungen läßt die Frage nach einer Erklärung dafür auftreten. Shiga und spätere Beobachter geben an, daß die Züchtung der Dysenterieerreger aus den Stühlen leicht gelinge. Auch Lentz im Kolle-Wassermannschen Handbuche schreibt, daß der kulturelle Nachweis der Bazillen gewöhnlich gelinge, wenn der Stuhl die glasig-schleimige Beschaffenheit zeige. Im gleichen Sinne drückt sich die Anweisung des Ministers der geistlichen, Unterrichts- und Medizinalangelegenheiten aus betreffs Bekämpfung der übertragbaren Ruhr. Neuerdings teilt auch Dörr ganz ähnliche Beobachtungen mit. Da die Ätiologie der beschriebenen Epidemie klargestellt war, die Mehrzahl der Stühle aber jene glasig-schleimige Beschaffenheit zeigte, hätten die Aussichten auf die Züchtung der Ruhrerreger günstig genannt werden müssen. Der trotzdem erzielte sehr geringe Erfolg dürfte sich wohl kaum anders erklären, als daß infolge des Transportes die Stühle erst zwölf und meistens noch mehr Stunden nach der Entleerung zur Verarbeitung gelangten, in welcher Zeit die Dysenteriekeime von den Saprophyten des Darmes so stark überwuchert wurden, daß sie mit unseren



Methoden nicht mehr nachweisbar waren, oder daß sie überhaupt schon zugrunde gegangen waren. Die große Hinfälligkeit und die Schwäche der Ruhrbazillen im Konkurrenzkampfe mit anderen Bakterien ist ja eine bekannte Tatsache. Kruse erklärte erst vor kurzem auf Grund mehrjähriger Erfahrungen, daß in eingesandten Stuhlproben die Ruhrbazillen meist nicht nachgewiesen werden könnten. Es empfiehlt sich daher durchaus, bei Ruhrverdacht die Stuhlausstriche an Ort und Stelle vorzunehmen; eine Anzahl fertig gegossener Conradi-Drigalskiplatten nebst dem wenigen Gerät zum Waschen der Schleimflocken wäre alles, was mitzunehmen ist.

Für die Agglutinationsversuche standen acht verschiedene Sera von Kranken oder Rekonvaleszenten zur Verfügung, die nach der makroskopischen Methode untersucht wurden. Denn einmal ist sie der mikroskopischen überlegen, weil Serum und Bakterien der größeren Menge halber genauer abzumessen sind, ferner, weil die Verteilung der Bakterien in den Serumverdünnungen sich durch Schütteln schnell und sicher bewirken läßt, und außerdem, weil sie für alle unbeweglichen Mikroben wie die Erreger der Ruhr allein einwandfrei arbeitet, da bei ihr die Pseudoagglutination infolge spontanen Sichaneinanderlegens der Bakterien niemals zur Fehldiagnose führen kann, wie es bei der mikroskopischen Methode immerhin möglich ist. Lentz macht auf den letzteren Punkt für Ruhrbazillen ganz besonders aufmerksam. Hinsichtlich der Zeit, nach deren Ablauf die Reaktion bei Ruhr festgestellt werden soll, schwanken die Angaben erheblich. Pfuhl und Shiga empfehlen, nach 1 Stunde abzulesen, Conradi sogar schon nach 20 Minuten; andere raten, erst nach 18 bis 24 Stunden die Feststellung der Endwerte vorzunehmen. Bei unseren Versuchen wurde regelmäßig nach verschiedener Zeit abgelesen; aber die beträchtlichen Abweichungen in den Endwerten nach 1 bis 24 Stunden lassen eine lange Beobachtungsdauer als durchaus notwendig erscheinen.

Da wir den geschilderten Ruhrstamm, Typus Shiga-Kruse, erst nach Untersuchung der meisten Krankensera züchteten, nach allen uns zugegangenen Mitteilungen aber eine bazilläre Ruhr vorlag, so mußten wir die Agglutinationsversuche sowohl mit Shiga-Kruseschen als auch mit Flexnerschen Bazillen vornehmen. Denn beide Arten sind in Deutschland gefunden worden, die eine konnte also so gut wie die anderen in Frage kommen. Als agglutinable Substanz dienten 18stündige Agarkulturen. (DK bedeutet Dysenteriebazillen Shiga-Kruse, DF Dysenteriebazillen Flexner.)

Die Röhrchen wurden im Brutschrank bei 37° C gehalten.



Fall	I		II		III		IV		V*	
Krankheitstag	24.		29.		35.		33.		42.	
	DK	DF	DK	DF	DK	DF	DK	DF	DK	DF
sofort	10—	10—	200+	50±	10—	10—	100+	20+	100+	20±
1 Stunde	20+	20—	2000+	100+	50+	10—	500+	50+	1000+	100±
24 Stunden	100+	20+	5000+	200+	100±	10—	2000+	200+	3000+	200+

Fall	VI		VII		VIII		IX*	
Krankheitstag	16.		46.		62.		8.	
	DK	DF	DK	DF	DK	DF	DK	DF
sofort	20—	20—	50+	20—	50+	20—	50+	20—
1 Stunde	20+	20—	200+	50+	100+	20±	50+	20±
24 Stunden	200+	50+	2000+	100+	1000+	50+	200+	50+

Die mit einem Stern versehenen beiden Fälle betreffen dieselbe Person. bei der die erste Blutentnahme an dem bezeichneten Krankheitstage nach einer höchstens mittelschweren Ruhr gemacht wurde, während die zweite in einer schweren, tödlich endigenden Wiedererkrankung nach $^1/_2$ Jahre erfolgte. Die Endwerte für Ruhrbazillen liegen in den meisten Fällen verhältnismäßig sehr hoch und übersteigen die bisher mitgeteilten Zahlen. Der benutzte Stamm wurde vom Normalserum bis höchstens 1:40 agglutiniert. Da die Sera fast sämtlich aus ziemlich späten Tagen der Krankheit stammten, wird teilweise darin die Ursache der starken Agglutinationskraft liegen. Teilweise ist an den hohen Zahlen auch die Länge der Beobachtungszeit schuld. Legt man die Werte zugrunde, die sich nach 1 Stunde ergeben, so erhält man einen Mittelwert von 1:400. Dieser deckt sich ungefähr mit den bisherigen Beobachtungen. So gibt Shiga einmal 1:150 als Maximalwert an. Negri und Pane fanden die Werte 400 bis 1000 am häufigsten, Dörr sah ebenfalls noch bei 1:400 Agglutination. Alle diese Zahlen sind aber nach 1 bis mehrstündiger Beobachtungszeit ermittelt und würden sich höchstwahrscheinlich wie bei unseren Versuchen bedeutend höher gestellt haben, wenn die Endwerte erst nach 24 Stunden abgelesen worden wären. Dann geht nämlich jener Mittelwert von 400 auf 1600 hinauf; längere Beobachtungszeit brachte keine Änderung. Wenn demnach bei stärkeren Seris auch schon nach 1 Stunde die Diagnose sicher gestellt werden kann, wird bei frischer Erkrankung dann doch leicht eine irrtümliche Entscheidung gefällt werden, die bei längerer Beobachtung sicher vermieden wird. Es erscheint durchaus ratsam, die Agglutination von Ruhrbazillen durch Krankensera erst nach Verlauf von 24 Stunden zu ermitteln.

Aus der beträchtlichen Mitagglutination der Flexnerschen Bazillen tritt die nahe Verwandtschaft beider Arten deutlich in die Erscheinung. Allerdings liegen die Endwerte für die Kruseschen und Flexnerschen Mikroben, die sich ungefähr wie 1:10 verhalten, soweit auseinander, daß die Ätiologie der Krankheit dadurch nicht in Zweifel gezogen wird. Auch besaß der benutzte Flexnerstamm einen höheren Wert im Normalserum, nämlich 1:80, wie es für diese Art schon von verschiedenen Seiten angegeben ist. Demgemäß liegt der geforderte beweisende Mindestwert eines Krankenserums, der für Krusebazillen 1:50 betragen soll, für die Flexnerart bei 1:100. In unseren Versuchen fiel noch auf, daß die Körnchen, wenn man Serumverdünnungen mit gleichen Endwerten für beide Arten verglich, z. B. VII DK = 50+ sofort und DF = 50+ nach 1 Stunde, bei DK stets ungleich gröber waren als bei DF.

Die Beobachtungen über die Mitagglutination der Flexnerkeime weichen insofern von den bisherigen Mitteilungen ab, als im umgekehrten Falle, wo also das Serum infolge Infektion mit Flexnerbazillen erhöhte Agglutinationskraft für diesen Erreger erhalten hatte, eine Mitbeeinflussung des Krusetypus nicht beobachtet worden ist (Jürgens, Deyke). Mit einiger Wahrscheinlichkeit darf man in Krankenseris, die durch eine der beiden Arten verstärkte Agglutinationsfähigkeit für den spezifischen Erreger erhalten haben, eine ungefähr gleichverlaufende Mitbeeinflussung des verwandten Mikroben erwarten, wie sie in hochwertigen Immunsera ganz regelmäßig zutage tritt. Bleibt sie im Krankenserum aus, so hat das seinen Grund hauptsächlich darin, daß auch für den spezifischen Keim der Agglutinationstiter niedrig liegt. Je höher er aber steigt, um so sicherer treten dann auch gesteigerte Werte für die verwandte Art auf: das Krankenserum nähert sich im Agglutinationseffekt dem künstlichen Immunserum. So bleibt bei unseren Fällen der Titer für Flexnerbazillen unter 1:100, wenn der Wert für den Krusestamm nicht über 1:1000 geht. Bei steigendem Hauptagglutinin erhebt sich der Wert für die verwandte Art zunächst ebenfalls; je stärker aber die Agglutinationskraft des Serums für den spezifischen Keim wird, um so mehr bleibt dann der Wert für die verwandten Bazillen im Verhältnis zurück.

Auf alle Fälle konnte auf Grund der Agglutinationsergebnisse und der Züchtung wenn auch nur eines Stammes Shiga-Krusescher Bazillen die Ätiologie der Epidemie als durch diesen Erreger bedingt angesehen werden.

Die Entstehung der Epidemie.

Allen Ermittelungen zufolge hatte die Ruhr in epidemischer Weise seit einem Menschenalter die jetzt betroffene Gegend verschont gehabt.



Auch ließ sich keinerlei Anhalt für die Annahme vereinzelter Dysenteriefälle dort gewinnen. Um so überraschender trat daher die Seuche im Spätsommer 1906 auf, und die Nachforschungen nach ihrer Entstehung schlugen alsbald eine ganz bestimmte Richtung ein.

Der erste Fall ereignete sich am 4. August 1906 in dem Dorfe Miesitz, der ein Frl. P. betraf. 5 Tage später erkrankte im gleichen Orte ein Frl. E., die sich, schon krank, zu ihren Eltern in die Schloßgasse in Triptis begab und den Ausgangspunkt der dortigen Epidemie bildete. Über die Beziehungen zwischen den beiden Fällen waren nur widerstreitende Angaben zu erhalten. Die Ersterkrankte wollte zu dem Frl. E. in keinem näheren Verkehr gestanden haben als zu anderen jungen Mädchen des Dorfes; nach Aussage Dritter haben aber beide Mädchen sogar zusammen geschlafen, so daß doch wohl ein näherer Umgang zwischen ihnen anzunehmen ist, bei dem die Keimübertragung leichter vor sich gegangen sein kann. Beide Personen waren lange Zeit aus dem Dorfe nicht fortgewesen; die Erreger mußten ihnen also von auswärts zugebracht worden sein. Bei den Nachforschungen kam darüber folgendes zutage.

Die Zweiterkrankte hatte nach Aussage des Bürgermeisters von Miesitz in früherer Zeit in näherer Beziehung zu einem jungen Manne aus dem gleichen Orte gestanden, der während des Epidemiejahres beim Dragonerregiment Nr. 5 in Hofgeismar seiner Dienstpflicht genügte. Dieser Dragoner galt in der Bevölkerung ganz allgemein als der Überträger der Krankheit, deren Beginn mit einem in Miesitz teilweise verbrachten Urlaube des Soldaten zusammenfiel. Einer Mitteilung des Hrn. Oberstabsarztes Bormann vom Dragonerregiment Nr. 5 zufolge war der Dragoner im Mai 1906 zu einem Pferdetransport für Südwestafrika kommandiert worden. Nach einem 6tägigen Aufenthalt in Swakopmund trat er am 4. Juni die Rückreise an und erkrankte an Bord am 9. Juni an Ruhr. Nach Ausweis des Krankenblattes hielt der blutig-schleimige Stuhl bis zum 18. Juni, also 9 Tage hindurch, an; seitdem war der Stuhlgang normal. Am 30. Juni Ankunft in Hamburg. Nach kurzem Aufenthalt im Lazarett Altona Überführung in das Garnisonlazarett Berlin II, woselbst der Genesende bis zum 9. Juli unter Beobachtung war. Darauf Rückkehr nach Hofgeismar. Von hier trat er am 22. Juli einen 6wöchentlichen Erholungsurlaub an, dessen erste 14 Tage er bei seiner Mutter in Miesitz zubrachte, den Rest bei einer Schwester in der Nähe von Weißenfels. Am 1. September kehrte er zum Regiment zurück. Er gab an, seit dem 18. Juni niemals wieder an Durchfällen gelitten zu haben; auch wurde dergleichen von anderen nicht beobachtet.



Soweit die Mitteilungen des Hrn. Regimentsarztes. Bei der mündlichen Nachforschung in Miesitz erzählten der Bürgermeister, sowie der Bruder des Dragoners und die Nachbarn seiner Mutter, daß er schon vor seinem Urlaub auf ganz kurze Zeit von Berlin aus in Miesitz gewesen sei, nämlich für einen Abend und die Nacht. In Berlin befand er sich vom 2. oder 3. bis zum 9. Juli, und er mußte demnach in dieser Zeit seinen kurzen Besuch in seiner Heimat ausgeführt haben.

Nach alledem ist die Möglichkeit sicherlich zuzugeben, daß dieser ruhrkrank gewesene Dragoner die Seuche eingeschleppt hat. Es fragt sich, wann er den oder die Ersterkrankten infiziert hat, entweder bei dem ersten kurzen Aufenthalt in Miesitz — dann liegen zwischen der Erkrankung des ersten Falles und jener Zeit etwa mindestens 27 Tage — oder beim Urlaubsbeginn; dann ergibt sich ein Zwischenraum von 13 Tagen. Da die Inkubationszeit der Ruhr auf 2 bis 6 Tage etwa angenommen wird, spricht die größere Wahrscheinlichkeit der Keimübertragung für die zweite Gelegenheit. Anderenfalls wäre es schwer zu erklären, wo die Erreger sich etwa 22 Tage aufgehalten haben, bis sie die Ersterkrankte infizierten. Ob es möglich ist, daß jemand Ruhrbazillen in sich beherbergt und so spät erst erkrankt, dafür habe ich in der Literatur keinen Anhalt finden können.

Eine Unklarheit in der Epidemiologie der Krankheit hat sich nicht aufhellen lassen, nämlich die Reihenfolge der ersten Erkrankungen inbezug auf den mutmaßlichen Keimüberbringer. Derselbe hat entweder nur den ersten Fall infiziert, wenn auch zwischen beiden Personen keine nachweisbaren Beziehungen bestanden haben, und dieser wieder den zweiten Fall (gemeinsame Schlafgelegenheit!) oder aber der Fall 2 wurde auch direkt von dem Dragoner infiziert, nachdem die Ersterkrankte schon von ihm angesteckt worden war.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß der Dragoner einen seit mehreren Jahren bei der Schutztruppe für Südwestafrika stehenden Bruder hat. Da die Ruhr in unserem Schutzgebiete nicht nur unter unseren Truppen beträchtliche Opfer gefordert hat, sondern nach Dansauer im Hererolande endemisch und im Damaralande immerhin häufig vorkommt, so ist die Möglichkeit nicht völlig auszuschließen, daß an den Gegenständen, die der Schutztruppler etwa hin und wieder nach Hause geschickt hat, Ruhrkeime gehaftet haben. Bei der großen Empfindlichkeit der Shiga-Kruseschen Bazillen — und nur solche sind im Schutzgebiete bisher häufig nachgewiesen — gegen schädigende Einflüsse jeder Art kann man annehmen, daß auf diesem Wege die Epidemie nicht eingeschleppt worden ist. Die Beobachtung von Widal und Martin, nach der bei einem an Ruhr erkrankten Kinde in kürzlich eingeführten orientalischen Teppichen die In-



fektionsquelle gesucht wurde, dürfte kaum zum Vergleich herangezogen werden.

Vielmehr lag es nahe, die epidemiologischen Ermittelungen durch den bakteriologischen Nachweis zu stützen, daß jener Dragoner ein Ruhrbazillenträger sei. Daß er nach dem Aufhören der Durchfälle immer regelrechten Stuhl gehabt hatte oder gehabt haben wollte, sprach durchaus nicht dagegen. Werden doch beim Typhus trotz völlig normaler Stuhlbeschaffenheit oft jahrelang Typhusbazillen ausgeschieden, und gleiche Verhältnisse können bei der Dysenterie vorliegen. In der Zeit vom 14. November bis zum 2. Dezember 1905 wurden daher acht Stuhlproben des Dragoners auf Ruhrbazillen untersucht. Mit Genehmigung der Sanitätsämter des XI. und X. Korps wurden Proben der gleichen Stühle an Herrn Prof. Stabsarzt Dr. v. Drigalski-Hannover zur Untersuchung geschickt. Eine mit der zweiten Stuhlsendung eintreffende Blutprobe des Dragoners zeigte in der Verdünnung 1:20 keine Agglutinationswirkung auf Shiga-Krusesche Bazillen; die Reaktion gegen Flexnerbazillen konnte aus Serummangel nicht ausgeführt werden. Alle Stühle hatten völlig normale Beschaffenheit, auch mikroskopisch; Blut- oder Schleimbeimengungen fehlten. Die Untersuchung fand auf breitester Grundlage statt, indem von jeder Sendung je 6 Serien (Original und 2 Verdünnungen) des v. Drigalski-Conradischen Nährbodens verwendet wurden, also jeweils 18 Platten; außerdem wurden noch Gelatineplatten gebraucht. Wie gleich vorweg bemerkt sei, hat Hr. Prof. v. Drigalski in den Stühlen ebenso wenig Ruhrbazillen gefunden wie ich. Unter der sehr großen Zahl der untersuchten Kolonien unserer Platten fand sich bei dem 3. Stuhl (Eingangstag 17. XI. 06) eine, die bei der orientierenden Agglutination mittelst Shiga-Kruseserum sofort energisch ansprach. Die angelegte Agarkultur zeigte am nächsten Tage einen ziemlich üppigen bläulich-grauen Rasen. Die quantitative Agglutination lieferte das überraschende Ergebnis, daß der Stamm bei der Grenzwertverdünnung des Serums noch sehr kräftige Körnchenbildung zeigte, während die Kontrolle mit physiologischer Kochsalzlösung homogen getrübt war. Die weitere Auswertung ergab, daß nach 24 Stunden Brutwärme bei 1:9000 noch deutliche, bei 1:10000 schwache Agglutination vorhanden war, während ein Kontrollstamm nur bis zur Titerstellung des Serums, 1:3000, beeinflußt wurde. Morphologisch und färberisch verhielt sich der neue Stamm wie die Krusebazillen, kulturell ergab sich jedoch, daß er auf allen Nährböden merklich üppiger als jene wuchs und in zwei Punkten von ihnen scharf sich unterschied: er bildete im Peptonwasser vom 3. Tage an Indol und brachte in einer Lakmus-Mannit-Nutroselösung schon nach 24stündiger Bebrütung Rötung und Gerinnung hervor. Demzufolge hätte der Mikrobe als ein Flexnerbacillus angesehen werden müssen, aber die

Auswertung mit einem Flexnerserum (Titer 1 : 8000) brachte das Ergebnis, daß die Körnchenbildung schon bei 1 : 300 aufhörte.

Es handelte sich demnach um einen Stamm, der fraglos in die Gruppe der Ruhrbazillen gehörte, sich dem Kulturverhalten zufolge mit dem Flexnertypus fast deckte, nach dem Agglutinationsergebnis aber dem Shiga-Krusetypus näher stand. Der Widerspruch zwischen den Resultaten der Kultur und der Serumreaktion in Verbindung mit der extrem hohen Agglutinabilität des neuen Bakteriums durch ein Kruseserum, die den bisherigen Beobachtungen über die Wirkung solcher Sera entgegenstand, ließen begründete Bedenken über den Wert der Serumreaktion im vorliegenden Falle auftreten. Es ergab sich also die Frage nach den Ursachen der auffälligen Erscheinung und nach den verwandtschaftlichen Beziehungen des Stammes zu den bekannten Ruhrbazillen, besonders den scharf charakterisierten Typen Shiga-Kruse und Flexner.

Weiterhin drängte die Tatsache, daß der Stamm aus dem Stuhl eines Mannes gezüchtet war, der erwiesenermaßen vor einem halben Jahre eine mittelschwere Ruhr durchgemacht hatte und mit einiger Wahrscheinlichkeit der Ausgangspunkt der beschriebenen Epidemie war, zu Versuchen, den gefundenen Mikroben umzuzüchten und in die Shiga-Kruseform überzuführen. Vornehmlich war es eine Mitteilung von Shiga, die zu diesen Versuchen aufforderte, in der er berichtet, seine Bazillen in den Typus Flexner teilweise übergeführt zu haben. Die Versuche wurden in der Weise unternommen, daß je ein Stamm Shiga-Kruse und Flexner, ferner der zu prüfende Stamm des Dragoners und außerdem der aus der Epidemie gezüchtete Shiga-Krusesche Stamm verglichen würden; der letztere wurde deswegen mit herangezogen, weil es immerhin möglich war, daß er kleine Abweichungen zeigte, die eine Überleitung zu dem Hofgeismarer Mikroben darstellten.

Die Versuche erstreckten sich 1. auf die kulturelle Prüfung, 2. auf die Agglutinationsverhältnisse mit besonderer Ausgiebigkeit, 3. auf die immunisierenden Eigenschaften. Die 4 Stämme werden der Kürze halber bezeichnet: DK = Kontrollstamm Shiga-Kruse, DF = Kontrollstamm Flexner (beide stammen vom Institut für Infektionskrankheiten in Berlin), DT = der aus der Epidemie in Triptis gezüchtete Shiga-Krusesche Stamm, DH = der aus dem Stuhle des Hofgeismarer Dragoners gewonnene Stamm. Für alle Versuche wurden 18 bis 24 stündige Agarkulturen verwendet.

I. Der kulturelle Vergleich.

Das mikroskopische Präparat zeigt bei allen 4 Stämmen ein plumpes Kurzstäbchen mit lebhafter molekularer, aber ohne eigene Bewegung.



Geißeln lassen sich nicht nachweisen (Zettnowsche Methode). Alle Arten färben sich leicht mit den Anilinfarben und entfärben sich prompt bei der Gramschen Methode. DH erscheint wohl hin und wieder etwas kürzer, indessen ist diese Abweichung durchaus unbedeutend. Fadenbildung auf Agar und in Bouillon tritt bei allen vieren in geringem Grade auf; es liegen selten mehr als 4 bis 5, meistens nur 2 bis 3 Bazillen aneinander.

Agarstrich (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
zarter, graubläulicher, feuchter Strich, fast parallellinig begrenzt	zarter, graubläulicher, feuchter Impfstrich mit leichten wellenförmig. Ausläufern, merklich üppiger als DK	siehe DK	siehe DF, aber ein wenig kräftiger.

Agarstich (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
feiner grauer Faden längs des ganzen Impfstiches, an der Oberfläche schwache, kreisrunde Ausbreitung	etwas dickerer Faden, Oberflächenausbreitung ebenfalls stärker	siehe DK	siehe DF, aber kräftigere Oberflächenausbreitung.

Agarschrägkultur (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
feucht glänzender, leicht irisierender, grauer zarter Rasen. Fußwasser klar mit leichtem Bodensatz. Kultur ergibt 5-6 2 mg. Ösen	wie DF, aber dicker, mehr grau, Fußwasser hat stärkeren Bodensatz. Kultur liefert 8—9 2 mg.-Ösen	siehe DK	siehe DF, aber etwas lebhafter irisierend. Kultur ergibt 9—10 2 mg.-Ösen.

Gelatinestrich (3 tägige Kultur bei 20°).

DK	DF	DT	DH
dünner, graubläulicher, scharf und geradlinig begrenzter Faden	deutlich stärker, mehr grau, leichte wellenförm. Ausläufer	siehe DK	siehe DF, aber etwas stärkere Ausläufer.

Gelatinestich (3 tägige Kultur bei 20°).

DK	DF	DT	DH
feiner, weißlicher, scharf abgegrenzter Impfstich, auf der Oberfläche schwache kreisförmige Ausbreitung	dickerer Impfstich und stärkere Oberflächenausbreitung	siehe DK	siehe DF, aber stärkeres Oberflächenwachstum, das leichte wellenförm. Ausläufer zeigt.



Gelatineplatte (3 tägige Kultur bei 20°).
(Betrachtung mit bloßem Auge.)

DK	DF	DT	DH
tiefliegende Kolonie: rund oder oval, klein, grau, scharf begrenzt. Oberflächenkolonie: 1—2 mm Durchmesser, rundlich, leichte wellenförm. Ausläufer, Mitte leicht erhaben, Rippen kaum angedeutet, auch nicht bei schwacher Vergrößerung; weiß-bläulich	tiefliegende Kolonie: wie DK, aber deutlich größer. Oberflächenkolonie: 3—4 mm Durchmesser, stark weinblattartig gelappt, Rippen stärker ausgeprägt, mehr grauweiß	siehe DK	tiefliegende Kolonie: siehe DF. Oberflächenkolonie: 4—6 mm Durchm., sonst durchaus wie DF; gewissermaßen dessen vergrößerte Form. Bei älteren Kulturen tritt diese Erscheinung besonders deutlich auf.

Die Gelatine wird nicht verflüssigt.

Bouillon (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
leicht gleichmäßig trübe, geringer Bodensatz, keine Kahmhaut, kein Indol	gleichmäßig, aber stärker getrübt, dickerer Bodensatz, keine Kahmhaut. Vom 3. Tage an Indol	siehe DK	siehe DF; aber die Indolbildung ist durchweg stärker.

Peptonwasser (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
ganz leicht trübe, geringer Bodensatz, kein Indol	etwas stärker trübe mit dickerem Bodensatz. Vom 3. Tage an Indol	siehe DK	siehe DF, aber mit durchgängig stärkerer Indolbildung vom 3. Tage an

Neutralrottraubenzuckeragar (Schüttelkultur).
Nirgends tritt Veränderung ein.

Milch. Kein Stamm bewirkt Gerinnung oder Aufhellung auch nach wochenlanger Bebrütung.

Kartoffel (18 stündige Kultur bei 37°).

DK	DF	DT	DH
Zarter, kaum sichtbarer Rasen	zarter, etwas dickerer Rasen	siehe DK	siehe DF



Nährboden nach v. Drigalski-Conradi
(18stündige Kultur bei 37°).

Alle vier Stämme liefern zarte, blaue, feuchtglänzende, kreisrunde, einfach geränderte Kolonien, DK und DT gleich groß, 1 bis 2 mm, DF 2 bis 3 mm, DH noch ein wenig größer. Bei längerer Bebrütung wird der Größenunterschied noch deutlicher.

Lakmusmolke.

Brützeit bei 37°	DK	DF	DT	DH
24 Stunden	klar, leicht rot	leicht trübe, etwas röter	siehe DK	siehe DF, etwas stärker rot und trüber
24 „	0·2	0·4	0·2	0·4
48 „	0·35	0·45	0·35	0·5
	= Kubikzentimeter Verbrauch von $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge auf je 10 ccm Molke bis zur Wiederherstellung des Farbtones des unbeimpften Nährbodens.			

Verhalten gegen verschiedene Zucker.

Die Versuche wurden in festem und flüssigem Nährboden angestellt, erstere in der Art, daß je 20 ccm des neutralen gewöhnlichen Agars erhielten: Lakmustinktur 3·0, Zucker 0.2, 10prozentige Sodalösung 0·2 — die damit gegossene Platte wurde strichweise beimpft. Die flüssigen Nährböden wurden so angesetzt, wie die von Hetsch modifizierte Barsiekowsche Vorschrift verlangt: 0·5 Kochsalz, 1·0 Nutrose, destilliertes Wasser 100·0, Kochen 2 bis 3 Stunden, Filtrieren bis zur Klarheit. Dazu Lakmustinktur 5·0, Zucker 2·0, 10 Minuten Kochen, abfüllen, kurz aufkochen, beimpfen. Die Zucker waren von Kahlbaum-Berlin bezogen.

Agar-Lakmus-Zuckerplatte.
(24stündige Kultur bei 37°.)

Zuckerart	DK	DF	DT	DH
Dextrose	Rötung	desgl.	desgl.	desgl.
Lävulose	Rötung	desgl.	desgl.	desgl.
Mannit	unverändert	Rötung	unverändert	Rötung
Maltose	unverändert	Rötung	unverändert	Rötung
Rohrzucker	unverändert	desgl.	desgl.	desgl.
Milchzucker	unverändert	desgl.	desgl.	desgl.
Galaktose	Rötung	desgl.	desgl.	desgl.
Inulin	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert
Dulzit	unverändert	unverändert	unverändert	unverändert

Nach 48stündiger Bebrütung keine Änderung.



Lakmus-Nutrose-Zuckerlösung.
(24stündige Kultur bei 37°.)

	DK		DF		DT		DH	
Dextrose	Rötung, unvollständige Gerinnung	0·7	Rötung, völlige Gerinnung	0·8	siehe DK	0·7	siehe DF	0·8
Lävulose	Rötung, Spur trübe	0·4	Rötung, völlige Gerinnung	0·95	siehe DK	0·4	siehe DF	1·05
Mannit	unveränd.	0	Rötung, völlige Gerinnung	0·95	siehe DK	0	siehe DF	0·95
Maltose	Spur Rötung	0·2	Rötung, völlige Gerinnung	0·95	siehe DK	0·2	siehe DF	0·95
Rohrzucker	Rötung, Spur getrübt	0·3	Rötung, völlige Gerinnung	0·35	siehe DK	0·3	siehe DF, Gerinnung etwas weniger vollständig	0·35
Milchzucker	unveränd.	0	unveränd.	0·15	unveränd.	0	unveränd.	0·2
Galaktose	Rötung	0·35	Rötung, völlige Gerinnung	0·6	siehe DK	0·35	siehe DF	0·7
Inulin	unveränd.	0	unveränd.	0	unveränd.	0	unveränd.	0

(48stündige Kultur bei 37°.)

	DK		DF		DT		DH	
Dextrose	Rötung, völlige Gerinnung	0·7	desgl.	0·9	desgl.	0·7	desgl.	0·8
Lävulose	Rötung, schwache Gerinnung	0·4	Rötung, völlige Gerinnung	1·25	siehe DK	0·4	siehe DF	1·25
Mannit	unveränd.	0	Rötung, völlige Gerinnung	0·9	unveränd.	0	siehe DF	0·9
Maltose	Spur Rötung	0·6	Rötung, völlige Gerinnung	0·75	siehe DK	0·6	siehe DF	0·9
Rohrzucker	Rötung, lockere Gerinnung	0·3	Rötung, völlige Gerinnung	0·25	siehe DK	0·25	siehe DF	0·2
Milchzucker	unveränd.	0	unveränd.	0·1	unveränd.	0	unveränd.	0·1
Galaktose	Rötung, unvollständige Gerinnung	0·35	Rötung, völlige Gerinnung	0·65	siehe DK	0·3	siehe DF	0·7
Inulin	unveränd.	0	unveränd.	0	unveränd.	0	unveränd.	0



Die Zahlen geben in Kubikzentimeter den Verbrauch von $^1/_{10}$ Normal NaOH an, die 10 ccm des beimpften Nährbodens auf den Farbton der Kontrolle zurückbringen. Das bei dem festen Nährsubstrat verwendete Dulzit mußte ausfallen, da es von den Fabriken wegen Mangels an Rohmaterial nicht geliefert werden konnte, und der vorhandene Vorrat für den einen Versuch verbraucht war. Die Angaben über das Aussehen der Kulturen beziehen sich auf den in Gärungskolben gefüllten Nährboden (nirgend Gasbildung), während die Titrierungen an im Reagensglas gewachsener Kultur vorgenommen wurden. Die Zahlen sind Mittelwerte; im Einzelfall fielen sie nicht selten wesentlich höher oder niedriger aus. Daß die Koagulation nicht allein Folge der gebildeten Säuremenge ist, geht aus mehreren Zahlen hervor, wenn auch einiger Parallelismus besteht.

Bei einem 10 Monate nach der Züchtung des DH-Stammes vorgenommenen Kontrollversuch ergaben sich dieselben Ziffern und Erscheinungen.

Ferner wurden die Stämme auf ihre Widerstandskraft vor allem gegen Licht und Altern geprüft. DK und DT zeigten sich dabei gleich hoch empfindlich, DF und DH sehr viel weniger; DH vertrug insbesondere das Altern noch etwas besser als DF. Die beiden erstgenannten Stämme fingen nach 14tägiger Aufbewahrung im dunklen kalten Raum an, abzusterben, während die beiden anderen Arten erst nach $3^1/_2$ bis $4^1/_2$ Wochen nur noch in vereinzelten Kolonien bei der Überimpfung angingen.

Als Ergebnis der kulturellen Prüfung stellt sich demnach heraus:

DK und DT sind vollkommen artgleich.

DF und DH sind bis auf äußerst geringe Unterschiede rein quantitativer Natur einander gleich: DH wächst als Oberflächenkolonie auf Gelatine merklich schneller wie auch auf allen anderen Nährböden üppiger, wenn auch da nicht so ausgesprochen, außerdem bildet er mehr Indol. Die letztere Reaktion trat aber bei DF wie DH in äußerst abweichender Stärke auf; mitunter war die Rotfärbung des Peptonwassers sicher nur nach Ausschütteln mit Amylalkohol nachweisbar. Kruse bezeichnet neuerdings in einer zusammenfassenden Arbeit über jahrelange Beobachtungen an Ruhrerregern die Indolreaktion „als recht wenig brauchbar" zur Differenzierung der Dysenteriebazillen, da sie außerordentlich inkonstant ausfalle. Jedenfalls erscheint es nach dem Kulturresultat völlig unmöglich, DF und DH mit Sicherheit zu trennen.

Die Agglutinationsversuche.

Zur Serumgewinnung standen Kaninchen und Meerschweinchen zur Verfügung. Darin lag eine gewisse Schwierigkeit insofern, als die eminente



Toxizität echter Ruhrbazillen für Kaninchen — wertvoll als Differenzierungsmittel der Shiga-Kruse- und der Flexnerbazillen — von allen Autoren betont wird, die mit Dysenterieerregern gearbeitet haben; in schwächerem Grade zeigt sie sich auch für Meerschweinchen. Martini und Lentz haben Kaninchen für die Gewinnung hochwertiger Sera geradezu als unbrauchbar verworfen; von späteren Beobachtern sind jedoch an Kaninchen befriedigende Erfolge vielfach erzielt worden.

Die agglutinierenden Sera wurden ausschließlich durch Injektion toter Kultur gewonnen (1 Stunde 58°). In der Wirkung auf die Tiere traten ganz markante Unterschiede zutage; nur DK und DT verhielten sich gleich, abgesehen von einer unbedeutenden Abweichung in der geringst tödlichen Dosis. Dieselbe stellte sich auf:

Kaninchen, 1800 bis 2000 grm (intravenöse Injektion).		Meerschweinchen ca. 500 grm (subkutane Injektion).	
DK . . .	$^1/_2$ Öse	DK . . .	$^3/_4$ Ösen
DF . . .	3 „	DF . . .	2—3 „
DT . . .	$^1/_5$ „	DT . . .	$^1/_2$ „
DH . . .	2 „	DH . . .	2 „

Abweichungen kamen häufig vor, besonders bei Kaninchen. Sehr kräftige Tiere (4000 grm) gingen z. B. schon nach intravenöser Einspritzung von $^1/_{30}$ Öse DK zugrunde; viel kleinere vertrugen nicht selten $^1/_{10}$ Öse der gleichen Kultur. Subkutan konnte die Dosis etwa verdoppelt werden. Das Krankheitsbild erfuhr dadurch nur insofern eine Änderung, daß die Symptome später und langsamer einsetzten. Die Krankheitserscheinungen am Kaninchen waren bei den obigen Dosen folgende: DK und DT verursachen nach 1 bis 3 Tagen erst Schwäche, dann Lähmung der hinteren, darauf der vorderen Extremitäten: Die Tiere liegen auf der Seite oder mit weit ausgebreiteten Vorderläufen da, der Kopf ist meist weit zurückgebogen, hin und wieder durchlaufen Zuckungen die Muskeln, ohne daß dadurch die Glieder bewegt werden. Kopfmuskulatur niemals beteiligt. Atmung langsam, tief, anscheinend mühsam (Zwerchfellschwäche?). Kurz vor dem Tode bedeutende Temperaturerniedrigung, 28 bis 30° im Rektum. Nach eingetretener Lähmung der Hinterbeine tritt niemals Erholung ein. Der Tod erfolgt 3 bis 6 Tage nach der Einspritzung.

Ein ganz ähnliches Krankheitsbild erzeugte DH, nur traten die Erscheinungen viel weniger intensiv auf.

Dagegen setzte DF in keinem einzigen Falle das Bild der Vergiftung; die Tiere gingen ohne ausgesprochene Erscheinungen in 20 bis 36 Stunden zugrunde.

Bei eben untertödlichen Impfdosen blieb die Gruppierung der Stämme die gleiche. DF verursachte vorübergehende Freßunlust und unbedeutende Abmagerung, DK und DT lang dauernde, oft äußerst starke Abmagerung. von der sich die Tiere nur ganz langsam erholten. DH brachte dieselben Erscheinungen, allerdings in abgeschwächtem Maße hervor.

Bei Meerschweinchen ergaben sich ähnliche Verhältnisse. Nur herrschte bei ihnen die Schwäche vor, die sich besonders in einem höchst charakteristischen, wackelnden, steifbeinigen Gange zeigte. Das Stadium der Lähmung war kürzer, der Tod trat nach ungefähr der gleichen Zeit ein.

Diese Umstände wurden bei der Handhabung der Immunisierung sorgfältig berücksichtigt. Die Kaninchen — die wegen der größeren Serummenge hauptsächlich Verwendung fanden — erhielten bei DF in 9 bis 11 tägigen Zwischenräumen intravenöse Injektionen, wobei mit $^1/_{10}$ Öse angefangen und auf drei Kulturen gesteigert wurde; nicht ein Tier ging dabei ein. Der erreichte Titer schwankte zwischen 15000 und 40000.

DK und DT wurden den Kaninchen in 14 bis 16 tägigen Zwischenräumen anfangs subkutan gegeben, $^1/_{50}$ Öse. Danach keine bemerkbare Reaktion. Unter sehr vorsichtiger Steigerung der Dosis kamen die Tiere dahin, daß sie schließlich 3 bis 4 Kulturen subkutan reaktionslos vertrugen, wonach das Serum in den meisten Fällen überhaupt keine gesteigerte Agglutinationskraft erfahren hatte. Nunmehr erhielten sie intravenöse Einspritzungen von $^1/_2$ Öse, verloren vorübergehend Freßlust und Munterkeit, erholten sich aber stets sehr schnell wieder. In 8 bis 10 Tagen Zwischenraum Steigerung der Impfmenge bis auf 1 Kultur. Niemals konnten bei diesem Verfahren Lähmungen oder auch nur Schwäche der Extremitäten beobachtet werden; Tierverluste traten nicht ein. Der erreichte Titer lag zwischen 2000 und 5000.

In ähnlicher Weise ging die Immunisierung mit DH vor sich. Das Ergebnis der Serumauswertung brachte allerdings gleich beim ersten Impfling eine Überraschung: ein in dem typischen Bilde der schweren Dysenterievergiftung darliegendes Kaninchen wurde ausgeblutet. Sein Serum agglutinierte den eigenen Stamm bis 1:5000 — bei der Schwere der Krankheitserscheinungen ein nicht zu erwartendes Resultat, das noch dadurch auffälliger wurde, als das Tier lediglich wenige und zwar nur subkutane Injektionen erhalten hatte, die bei echten Ruhrbazillen so gut wie keine Steigerung der Agglutinationskraft bedingt hätten. Demgemäß stand anzunehmen, daß nach intravenösen Injektionen noch sehr viel höhere Werte erzielt werden würden. In der Tat ergaben alle Tiere Sera von sehr starker Agglutinationskraft, die die höchstwertigen in der Literatur beschriebenen teilweise erheblich übertreffen. Lieferte doch ein



Kaninchen nach sieben Einspritzungen ein Serum, das noch in der gewaltigen Verdünnung von 1 : 2½ Millionen den eigenen Stamm agglutinierte. Hier lag also ein so völlig von Ruhrbazillen abweichendes Verhalten des DH-Stammes vor, daß an seiner Zugehörigkeit zu den Ruhrbazillen starke Zweifel aufstiegen. Beiden Arten gemeinsam war nur die außerordentlich viel stärkere Wirkung bei der Erzeugung der agglutinierenden Stoffe durch intravenöse Einspritzung gegenüber der subkutanen Applikation: die DK- (bzw. DT-) Kurve stellte gewissermaßen ein Miniaturbild der DH-Kurve dar.

Als Methode für die Agglutinationsversuche wurde die makroskopische gewählt, zur Serumverdünnung diente 0·85 Prozent Kochsalzlösung, als agglutinable Substanz stets 18 bis 24stündige lebende Agarkultur. Eine größere Zahl von Versuchen wurden auch mit toter Kultur wiederholt (1 Stunde 58°), ohne daß Abweichungen im Ergebnis bemerkbar gewesen wären. Die Ablesung erfolgte auf Grund der bei den Krankenseris gemachten Erfahrungen nach verschieden langer Zeit, wobei jedoch die Beobachtungsdauer über 24 Stunden nicht ausgedehnt wurde, weil dann keine Änderung mehr eintrat. Als positiv gelangten diejenigen Serumverdünnungen zur Registrierung, in denen mit unbewaffnetem Auge in dünnster Schicht noch eben feinste, gleichmäßig große Körnchen sichtbar waren. Kontrollen mit der benutzten Kochsalzlösung fehlten selbstverständlich in keinem Falle. Ein orientierender Versuch mit Kruseserum gegen DH-Bazillen brachte eine auffällige Steigerung des Endwertes, wenn man die Röhrchen statt bei 20° bei 55° hielt. Infolgedessen wurden alle Versuche bei verschiedenen Temperaturen ausgeführt.

Aus der großen Zahl der angestellten Experimente sei nur je eines der vier Sera tabellarisch mitgeteilt, das zugleich den Einfluß von Wärme und Zeit auf den Ablauf der Reaktion und den Endwert zeigt wie auch die unter diesen Bedingungen eintretende wechselseitige Mitagglutination.

Tabelle II.

Kaninchen-Kruse-Serum (DK).

Versuch bei + 5° C.

Stunden:	0	2	7	20	24
DK	100 +	500 +	1750 +	2000 +	2000 +
DF	10 +	20 +	200 +	200 +	200 +
DT	100 +	500 +	2500 +	3000 +	2750 +
DH	100 +	500 +	3000 +	5500 +	5500 +



Versuch bei + 20° C.

Stunden:	0	1	2½	6	20	24
DK	200 +	500 +	2000 +	2000 +	2000 +	2500 +
DF	20 +	50 +	200 ±	200 ±	200 +	200 +
DT	200 +	1250 +	1750 +	2000 +	3000 ±	3000 +
DH	200 +	2500 +	3000 +	9000 +	15000 ±	15000 +

Versuch bei + 37° C.

Stunden:	0	1	3	9	21	24
DK	200 +	1250 +	1750 +	1750 +	2000 +	2000 +
DF	20 +	100 +	100 +	100 +	100 +	100 +
DT	200 +	1250 +	1250 +	1500 +	1250 ±	1250 ±
DH	200 +	5000 +	8000 +	15000 +	20000 ±	20000 +

Versuch bei + 55° C.

Stunden:	0	1	2½	8	21	24
DK	200 +	500 ±	2000 +	2000 +	4000 +	4000 +
DF	20 +	100 ±	100 ±	100 ±	100 +	100 +
DT	200 +	500 +	1500 +	1750 +	2000 ±	2000 ±
DH	200 +	15000 +	15000 +	20000 +	20000 +	20000 +

Tabelle III.

Kaninchen-DT-Serum.

Versuch bei + 7° C.

Stunden:	0	2	6	18	24
DK	100 +	1000 +	1000 +	2000 +	2000 +
DF	20 +	100 +	100 +	100 +	100 +
DT	100 +	1000 +	1000 +	1000 +	2000 ±
DH	100 +	1000 +	2000 +	2000 +	2000 +

Versuch bei + 20° C.

Stunden:	0	1	3	6	18	24
DK	200 +	1000 +	1000 +	3000 +	4000 +	4000 +
DF	50 ±	100 +	200 +	200 +	200 +	200 +
DT	200 +	1000 +	2000 +	3000 +	4000 +	4000 +
DH	200 +	2000 +	3000 +	3000 +	8000 ±	8000 +

Versuch bei + 37° C.

Stunden:	0	2	6	18	24
DK	200 +	1000 +	2000 +	3000 +	3000 +
DF	50 ±	100 +	200 ±	200 +	200 +
DT	200 +	3000 +	3000 +	4000 +	4000 +
DH	200 +	3000 +	4000 +	7000 +	8000 +

Versuch bei + 55° C.

Stunden:	0	2	6	18	24
DK	200 +	1000 +	3000 +	4000 ±	4000 +
DF	50 ±	100 +	100 +	100 +	100 +
DT	200 +	2000 +	3000 +	3000 +	3000 +
DH	200 +	4000 +	6000 +	10000 +	14000 +

Tabelle IV.

Kaninchen-Flexner-Serum. (DF.)

Versuch bei 0° C.

Stunden:	0	1	3	20	24
DK	50 +	100 +	200 +	400 +	500 ±
DF	5000 +	10 000 +	10 000 +	10 000 +	10 000 +
DT	50 +	100 +	200 +	300 +	400 ±
DH	50 +	100 +	200 +	500 +	600 +

Versuch bei + 20° C.

Stunden:	0	1	3	20	24
DK	50 +	100 +	200 +	400 +	500 ±
DF	5000 +	20 000 +	30 000 +	20 000 +	20 000 +
DT	50 +	100 +	200 +	300 +	400 ±
DH	50 +	200 +	200 +	500 +	500 +

Versuch bei + 37° C.

Stunden:	0	1	3	20	24
DK	50 +	100 +	100 +	300 +	300 ±
DF	5000 +	10 000 +	10 000 +	10 000 +	10 000 +
DT	50 +	100 +	100 +	200 +	200 +
DH	50 +	200 +	300 +	400 +	600 +

Versuch bei + 55° C.

Stunden:	0	1	3	20	24
DK	50 +	300 +	300 +	200 +	200 +
DF	5000 +	20 000 +	20 000 +	10 000 +	10 000 +
DT	50 +	200 +	300 +	200 +	200 +
DH	50 +	200 +	500 +	200 +	200 ±



Tabelle V.

Kaninchen-DH-Serum.

Versuch bei + 5° C.

Stunden:	0	1½	4	20	24
DK	100 +	200 +	1000 +	1000 +	1000 +
DF	20 +	50 +	100 +	100 +	100 +
DT	50 +	200 +	1000 +	1000 +	2000 +
DH	100 +	1000 +	5000 +	5000 +	6000 +

Versuch bei + 20° C.

Stunden:	0	1	2	4½	24
DK	200 +	500 +	500 +	1000 +	2 000 +
DF	50 +	200 ±	200 +	200 +	300 +
DT	200 +	1000 +	3000 +	4000 +	4 000 +
DH	500 +	2000 +	5000 +	5000 +	20 000 ±

Versuch bei + 37° C.

Stunden:	0	2	4½	21	24
DK	200 +	200 +	500 ±	1 000 ±	1 000 ±
DF	50 +	100 +	100 +	100 +	200 ±
DT	200 +	200 +	500 +	1 000 ±	1 000 ±
DH	500 +	5000 +	7000 +	15 000 ±	15 000 ±

Versuch bei + 55° C.

Stunden:	0	1	3	8	24
DK	200 +	500 ±	500 ±	500 +	5 000 +
DF	50 +	100 ±	100 ±	100 +	200 ±
DT	200 +	200 +	200 +	200 +	500 +
DH	500 +	5000 +	20 000 ±	20 000 ±	20 000 +

Die Tabellen zeigen zunächst in bezug auf den Ablauf der Agglutination bei homologen Bedingungen, daß DK und DT sich gleich verhalten, indem bei beiden der Höchstwert immer erst nach vielen Stunden eintritt, frühestens nach 16, meist aber erst nach 18 bis 24 Stunden. Längere Beobachtungszeit brachte niemals mehr eine Steigerung. Die Erscheinung trat bei allen Versuchen mit den verschiedensten, höher oder tiefer stehenden Sera vom Kaninchen oder Meerschweinchen auf. Ebenso regelmäßig verlief die Reaktion im Flexnerserum viel schneller; nach 6 Stunden war der maximale Endwert stets erreicht, bei längerer Beobachtungsdauer trat



nicht selten ein geringer Rückgang ein. Im DH-Serum endlich fanden sich wieder ähnliche Verhältnisse wie bei den echten Ruhrsera; auch hier bestand ein langsamer Ablauf der Agglutination, wenn auch nicht in so ausgesprochener Weise.

Hinsichtlich des Einflusses der Wärme auf den Ablauf der Agglutination und den erreichten Endwert ergaben sich bei DK und DT wiederum gleiche Kurven. Bei beiden war die Wirkung der Temperatur gering, eine praktisch bedeutende Beschleunigung durch höhere Wärmegrade trat nicht ein. Am zweckmäßigsten erscheint mir für die Serodiagnostik der Dysenterie nach allen Versuchen die Zimmertemperatur zu sein (20 bis 22° C). Beim Flexnerserum beschleunigten höhere Temperaturen die Reaktion etwas und brachten einen wenig höheren Endwert; niedrigere ließen in beiden Punkten eine mäßige Hemmung erkennen.

Ein völlig anderes Verhalten zeigte dagegen DH, das die Vornahme der Agglutination bei verschiedenen Temperaturen als durchaus berechtigt und zweckmäßig erwies. Denn dieser Stamm wurde durch höhere Wärmegrade in ganz auffälliger Weise gegenüber niederen in seiner Agglutinabilität gesteigert. Am schärfsten trat der Einfluß der Wärme in bezug auf den erreichten Endwert in die Erscheinung. In der angeführten Tabelle wird z. B. bei + 7° C noch nicht der dritte Teil des bei 55° C eingetreten Titers erzielt. Die gleiche Erscheinung boten alle anderen, höher- oder niedrigerwertigen Sera.

Das Hauptinteresse erstreckte sich naturgemäß auf die wechselseitige Mitagglutination der einzelnen Stämme und ihrer Sera. Die beiden auch der Kultur zufolge echten Ruhrstämme DK und DT bewiesen in allen Versuchen ihre völlige Arteinheit, indem für sie alle mit ihnen hergestellten Sera wirkungsgleich waren, von unwesentlichen Unterschieden im Endwerte abgesehen. Die Mitbeeinflussung der Flexnerbazillen betrug durchschnittlich den zwanzigsten Teil der Werte für den eigenen Stamm. Umgekehrt agglutinierte das Flexnerserum DK und DT etwa bis zu $^1/_{50}$ der Titerstellung für den Autostamm. Der Unterschied der Mitbeeinflussungswerte beider Sera dürfte sich aus der beträchtlich größeren Wertigkeit des Flexnerserums erklären, da ja bei steigender Agglutinationskraft das Hauptagglutinin unverhältnismäßig schnell in die Höhe geht gegenüber dem Nebenagglutinin. Das Gesetz der quantitativen Artspezifität der Agglutination trat jedenfalls in diesen beiden Fällen immer klar zutage.

Dagegen brachte das Verhalten des DH-Stammes um so auffälligere Abweichungen. Während er dem Kulturergebnis zufolge von den Flexnerbazillen kaum sicher zu unterscheiden war, wurde er gleichwohl vom Flexnerserum nur schwach agglutiniert, wenn auch etwas stärker als die



echten Dysenterieerreger, nämlich bis zu $^1/_{30}$ des Wertes für den homologen Stamm gegenüber bis zu $^1/_{50}$ für Krusebazillen. Umgekehrt beeinflußte das DH-Serum den Flexnerstamm bis zu $^1/_{80}$ der Werte für den Autostamm. Bis soweit lag also für DH und DF eine Reziprozität vor. Dagegen erreichte DH im Kruseserum nicht nur den Endwert, sondern ging sogar beträchtlich darüber hinaus, wobei in ausgesprochener Weise seine durch Wärme gesteigerte Agglutinabilität in die Erscheinung trat. Bei Temperaturen von 0 bis 7° C deckte sich sein Endwert meistens mit dem des homologen Stammes, so daß man ihn bei dieser Versuchsanordnung durchaus für einen echten Ruhrbacillus halten konnte. Durch höhere Wärmegrade, besonders + 50 bis 55° C, traten regelmäßige sehr große Endwertsteigerungen auf, die bis zum fünffachen der Titerstellung der Serums gingen, gelegentlich sogar noch mehr betrugen.

Das DH-Serum seinerseits agglutinierte DK und DT noch in beträchtlichen Verdünnungen, etwa bis zu $^1/_5$ der Titerhöhe bei Sera von der in der Tabelle angeführten Wertigkeit. Die sehr hochwertigen DH-Sera ließen allerdings die Krusebazillen sehr viel weiter in der Endstellung zurück. Die Mitbeeinflussung der echten Dysenterieerreger ging meistens bis 1 : 2000 bis 1 : 3000, also die für Shiga-Krusesera üblichen Endwerte. Das DH-Serum könnte von einem Unkundigen infolgedessen, auf Grund des einfachen Agglutinationsversuches, durchaus für ein echtes Shiga-Kruseserum gehalten werden, um so mehr, als es hinsichtlich der Mitbeeinflussung von Flexnerbazillen keine Abweichungen davon bot. Dabei ist noch hervorzuheben, daß die Mitagglutination dieses Stammes durch verschiedene Temperaturen so gut wie keine Änderung erfuhr, während sie für die Krusebazillen eine mäßige Steigerung erhielt.

Die Agglutination im Normalserum bot keinerlei Bemerkenswertes; die Wärmebegünstigung für DH fehlte. Die Endwerte, 50 bis 100, traten bei allen Stämmen ungefähr gleich schnell ein, niedrige Temperaturen bedingten gleichmäßig geringere Werte.

Zur Sicherung der erhaltenen Ergebnisse wurde zunächst die Absättigung der vier Serumarten durch die vier Stämme vorgenommen. Nach mehrfachen Änderungen der Methode fand schließlich folgende durchgängige Anwendung: je 30 ccm der auf 1 : 10 verdünnten Sera wurden in Erlenmeyerkolben gefüllt (die Flüssigkeit erhielt 0·5 Prozent Formalin) und nach und nach mit großen Mengen der Bakterien versetzt. Nach jedem Zusatz blieben sie 24 Stunden bei 37°, wurden zentrifugiert und die Absorbate bei 37° austitiert, als der für DK und DH mittleren optimalen Temperatur. Als Kulturmasse dienten 18stündige Agarkulturen. Die verhältnismäßig hohe Serumkonzentration wurde deswegen gewählt, um auch die in die Normalserawerte hineinreichenden Absorptionsergebnisse

bestimmen zu können. Der lange Aufenthalt der Kolben bei 37° nach jedem Zusatz von Bakterienmasse hatte sich als praktisch herausgestellt, weil andernfalls die durch eine bestimmte Bakterienmenge erreichbare Absättigung bedeutend geringer blieb. Eine Kontrollreihe gleichstark verdünnter Sera wurde unter denselben Temperaturbedingungen gehalten, um ein nur durch die Wärme und Zeit eintretendes Sinken des Titers jederzeit feststellen zu können, welche Erscheinung jedoch nur in unwesentlichem Grade stattfand.

Die Absättigungen hatten folgendes Ergebnis:

Jedes Serum ließ sich durch den isohomologen Stamm für diesen völlig verarmen; DK und DT vermochten sich in ihren Seren zu vertreten.

Für die durch Absättigung mit heterologen Bazillen erzielten Werte mögen folgende Tabellen ein Bild geben.

Tabelle VI.

Kaninchen-Flexner-Serum.

Wert für: DF 30000, DK 400, DT 300, DH 500, nach 24 Stunden 37° C.

	Nach Verarmung durch je 12 Kulturen:			
	DF	DK	DT	DH
DF	5000 +	5000 +	5000 +	5000 +
DK	50 +	100 ±	50 +	50 +
DT	50 +	50 +	20 +	20 +
DH	50 +	400 +	200 +	100 +

	Nach Verarmung durch weitere je 12 Kulturen:			
	DF	DK	DT	DH
DF	100 ±	3000 +	2000 +	1000 +
DK	20 —	20 —	20 —	20 +
DT	20 —	20 —	20 —	20 +
DH	20 —	100 +	100 ±	20 +

	Nach Verarmung durch weitere je 6 Kulturen:			
	DF	DK	DT	DH
DF	20 —	2000 +	2000 +	1000 ±
DK	20 —	20 —	20 —	20 —
DT	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	20 —	20 —	20 —	20 —

Also: der Autostamm DF drückt den Wert seines Serums für die drei übrigen Stämme gleichmäßig schnell herab. DK und DT erschöpfen das Serum für den homologen Stamm des Serums partiell, für sich selbst



völlig und ebenso für DH, aber erst in etwas größeren Mengen. DH verarmt das Serum für dessen zugehörigen Mikroben etwas stärker als die echten Ruhrbazillen und ein wenig eher für diese als für sich selbst.

Kaninchen-Shiga-Kruse- (DK) Serum.

Wert für: DK 2500, DT 2000, DF 200, DH 15000 nach 24 Stunden 37° C.

	Nach Verarmung durch je 36 Kulturen:			
	DK	DT	DF	DH
DK	200 +	500 +	2000 +	500 +
DT	100 +	200 +	500 ±	100 ±
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	400 +	1000 +	5000 +	500 ±

	Nach Verarmung durch weitere je 24 Kulturen:			
	DK	DT	DF	DH
DK	20 —	20 +	2000 ±	200 ±
DT	20 —	20 ±	300 +	100 +
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	50 +	200 +	2000 +	20 —

	Nach Verarmung durch weitere je 12 Kulturen:			
	DK	DT	DF	DH
DK	20 —	20 +	1000 +	200 +
DT	20 —	20 ±	200 +	100 +
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	50 +	200 +	2000 +	20 —

Also: der Autostamm erschöpft sein Serum sehr schnell für Flexnerbazillen, für sich selbst schwächer als für den artgleichen DT und noch weniger für DH, für den noch ein geringer Restwert bleibt, wenn das Serum durch den homologen Stamm für denselben schon völlig verarmt ist. Ganz ähnlich wirkt DT, aber für DH bleibt ceteris paribus ein höherer Restwert. DF verarmt das Serum für sich selbst sehr schnell, vermag für die anderen drei Stämme die Werte aber nur wenig, und in gleichmäßiger Weise, zu vermindern. DH hebt den Titer des Serums für DH rasch auf, hat aber das Serum bei eigenem Nullwert noch nicht völlig für DK und DT erschöpft. DK und DT einerseits und DH andererseits bieten demgemäß etwa gleiche wechselseitige Verhältnisse: bei eigenem Nullwert bleibt für den anderen Mikroben ein geringer Restwert bestehen.

Kaninchen-DT-Serum.

Wert für: DT 3000, DK 3500, DF 200, DH 12 000 nach 24 Stunden 37° C.

	Nach Verarmung durch je 36 Kulturen:			
	DT	DK	DF	DH
DT	200 +	300 +	2000 +	500 +
DK	200 +	200 +	1000 +	300 +
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	500 +	500 +	2000 +	500 +
	Nach Verarmung durch weitere je 24 Kulturen:			
	DT	DK	DF	DH
DT	50 +	20 +	1000 +	200 ±
DK	50 +	50 +	500 +	200 +
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	100 +	100 +	1000 +	50 +
	Nach Verarmung durch weitere je 60 Kulturen:			
	DT	DK	DF	DH
DT	20 —	20 —	300 +	50 +
DK	20 —	20 —	500 +	50 ±
DF	20 —	20 —	20 —	20 —
DH	20 ±	20 +	1000 +	20 —

Also im wesentlichen das Bild des Versuchs mit DK-Serum.

Kaninchen-DH-Serum.

Wert für: DH 20 000, DK 2000, DT 2000, DF 200 nach 24 Stunden 37° C.

	Nach Verarmung durch je 18 Kulturen:			
	DH	DK	DT	DF
DH	1000 +	2000 +	10 000 +	10 000 +
DK	500 +	2000 +	1 000 +	2 000 +
DT	500 +	100 +	1 000 +	2 000 ±
DF	20 +	100 +	50 +	20 +
	Nach Verarmung durch weitere Kulturen:			
	42 DH	42 DK	42 DT	30 DF
DH	100 ±	500 +	2000 +	10 000 +
DK	50 ±	100 ±	500 +	500 +
DT	100 ±	100 ±	100 ±	500 ±
DF	20 —	20 —	20 —	20 —



	Nach Verarmung durch weitere je 12 Kulturen:			
	DH	DK	DT	DF
DH	20 —	50 +	1000 +	10 000 +
DK	20 —	20 —	20 —	300 +
DT	20 —	20 —	20 —	500 ±
DF	20 —	20 —	20 —	20 —

Also: der Autostamm drückt den Wert des Serums für DF sehr schnell herab, für DK uud DT ungefähr in gleichem Maße als für sich selbst. DK und DT verarmen es ebenfalls schnell für DF; sie erschöpfen das Serum einer für den andern etwa in gleicher Weise, lassen aber bei eigenem Nullwert für den homologen Stamm noch einen Restwert. DF verarmt das Serum für DK und DT in derselben Weise, aber nur partiell und drückt den Wert für den homologen Stamm nur wenig herab.

Im Versuch mit Normalserum konnte durch jeden Stamm die Agglutinationskraft auch für die anderen drei Stämme aufgehoben werden; sie sank bei sukzessiver Verarmung für alle ziemlich gleichartig; es bedurfte jedoch bis zur völligen Absättigung äußerst großer Mengen von Bakterien.

Das in den Tabellen sich darstellende Bild der Absättigungsversuche trat im großen und ganzen immer in die Erscheinung, mochten die Sera höher oder niedriger stehen, vom Kaninchen oder Meerschweinchen stammen; nur mußten zur gleichen Verarmung eines Kaninchenserums immer etwas größere Bakterienmengen eingebracht werden als bei einem Meerschweinchenserum desselben Titers. Beträchtliche Abweichungen fanden sich mitunter bei der Absättigungsfähigkeit einer bestimmten Masse von Bazillen an verschiedenen Tagen. Auch konnte regelmäßig beobachtet werden, daß die höchstwertigen Sera anfangs sich schnell im Agglutinationswert herabdrücken ließen, während zur völligen, soweit überhaupt möglichen, Verarmung bedeutend mehr Bakterien erforderlich waren.

Ein Gesamtüberblick über die Absättigungsversuche zeigt: im Flexnerserum sind DK, DT und DH ungefähr wirkungsgleich, und zwar aktiv verarmend und passiv agglutinabel durch verarmtes Serum. Im DH-Serum ordnen sich die Stämme in die gleichen Gruppen, indem DF seine Sonderstellung auch darin wahrt. Im DK- und DT-Serum, die zwei artgleichen Mikroben entsprechen und demgemäß sich zu ersetzen vermögen, treten die Stämme in derselben Weise zusammen. Die drei Stämme jedoch unter sich verglichen, weichen in der Art auseinander, daß DK und DT gegenüber DH eine Gruppe bilden, indem sie ihre Sera wechselseitig bereits für sich selbst auf 0 verarmt und doch für DH einen Restwert gelassen haben; umgekehrt gilt das gleiche. Ein undeutliches Spiegelbild findet sich davon im DH-Serum.



Nach der Seitenkettenvorstellung sind die Agglutinine des Immunserums die infolge des Reizes der eingespritzten Bakterien im Übermaß gebildeten Rezeptoren, welche am Leistungskerne keinen Raum mehr gefunden haben und in das Serum abgestoßen sind. Sie bestehen aus der thermostabilen, haptophoren, spezifischen Gruppe und der thermolabilen, zymophoren Gruppe und treten bei der Immunisierung mit demselben Bakterienstamm in der Weise auf, daß die funktionellen Gruppen aller Agglutine gleich sind, die haptophoren aber insofern gewisse Verschiedenheiten zeigen, als sie alle am isohomologen Mikroben passende Rezeptoren finden (Haupt- + Nebenagglutinin), während ein verschieden großer Teil von ihnen sich auch mit den haptophoren Gruppen oder Rezeptoren nahe verwandter Arten von Bakterien zu verbinden vermag (Nebenagglutinin). Aus dem Verhältnis der Rezeptorengemeinschaft zweier Bakterienstämme das uns der Castellanische Absorptionsversuch zeigt, schließen wir auf den Verwandtschaftsgrad bzw. die Identität der Arten.

Demzufolge wäre für unsere vier Stämme anzunehmen, daß DF einerseits und die anderen drei andererseits eine mäßige Zahl von Rezeptoren gemeinsam haben, daß also auch in ihren Seren ein bestimmter, kleiner Teil der Agglutinine gleichartig ist. Zwischen DK und DT einerseits und DH andererseits besteht ferner eine fast vollkommene Rezeptorengemeinschaft, soweit man die Stämme im echten Ruhrserum vergleicht, während im DH-Serum die Gemeinsamkeit nicht ganz soweit geht.

Durch diese Auffassung ist jedoch weder die starke Steigerung der Agglutinabilität von DH durch Wärme erklärt noch seine hohe agglutinogene Fähigkeit im Tierkörper. Beim ersteren Punkte kann man an Substanzen denken, die bei Kälte die Verklumpung hemmen, und da der Wärmeeinfluß für DH sich besonders im Kruse-Serum einstellt, müßten es Substanzen sein, die jene Bazillen in der Agglutination zurückhalten, DH aber nicht. Experimentell hat sich die Frage nicht weiter klären lassen; es blieben eben die Tatsachen bestehen, ohne daß die Ursachen erkennbar wurden.

Die weiteren Versuche zielten darauf ab, womöglich an den durch die einzelnen Stämme ausgelösten Agglutininen Unterschiede nachzuweisen. Zu dem Zwecke wurden die Sera durch Wärme allmählich in die inaktive Form übergeführt und dabei ihr Verhalten gegenüber den vier Kulturen in eingehender Weise festgestellt. Es stellte sich zunächst dabei heraus, daß die Funktionsgruppe aller vier Sera den gleichen Schädigungen in gleicher Weise erlag. Somit blieb nichts anderes übrig als zu versuchen, ob an den haptophoren Gruppen der Agglutinoide und an ihrer Avidität Differenzen nachweisbar sein würden — die Untersuchungen setzten also wiederum an der Rezeptorenfrage an. Das Ergebnis aller dieser Versuche



brachte auch nicht die geringste Verschiebung des Bildes, das die Absättigungsversuche gezeigt hatten. Es erübrigt sich daher, die Experimente ausführlicher oder tabellarisch darzulegen. In mannigfacher Versuchsanordnung wurden festgestellt: die Hemmungszonen der Sera gegen die vier Stämme bei zunehmender Inaktivierung, die Wirkung frischer Sera auf die mit völlig inaktiviertem Serum beladenen Bakterien, die Wirkung der Mischungen von inaktivem und aktivem, homologem und heterologem Serum.

Schließlich wurden Versuche angestellt, um die Wertigkeit der Agglutinine verschiedener Sera auf eine Bakterienart zu ermitteln, wobei der Gedanke zugrunde lag, daß eine bestimmte Serummenge a + einer bestimmten Serummenge b einen rechnerisch gefundenen Agglutinationswert geben mußte, vorausgesetzt, daß ein Serumanteil a einem bestimmten Serumanteil b isodynam war. Z. B.: ein DK-Serum beeinflußt DK 1000, DH 5000, und ein DH-Serum DK 1000, DH 10 000. Man mischt die Sera zu gleichen Teilen und titriert sie aus. Beide Sera agglutinieren DK in gleicher Stärke, also konnte man für DK einen unveränderten Wert im Gemisch erwarten, während dessen Titer für DH etwa bei 7500 liegen mußte (Mittel zwischen 5000 und 10 000). Es konnten andererseits die Serumanteile einander stören wie auch überkompensieren. Derartige Versuche lieferten indes so unregelmäßige und den errechneten Wert meistens nicht treffende Ergebnisse, daß ein näheres Eingehen darauf zwecklos ist.

Am Schlusse der Agglutinationsresultate möchte ich nicht unterlassen, das Immunisierungsprotokoll eines mit DH behandelten Kaninchens anzuführen, welches die wechselnde Reaktion des Tierkörpers auf den qualitativ stets gleichen Reiz erkennen läßt.

13. III. 1907. 1 Öse toter Kultur intravenös.
20. III. 1907. 2 Ösen " " "
27. III. 1907. Geblutet. Titer:

DH	20 000 +
DK	500 +
DT	1 000 +
DF	100 ±

28. III. 1907. 4 Ösen toter Kultur intravenös.
4. IV. 1907. Geblutet. Titer:

DH	20 000 +
DK	2 000 +
DT	2 000 ±
DF	200 +

5. IV. 1907. 8 Osen toter Kultur intravenös.
11. IV. 1907. Geblutet. Titer:
DH 100 000 +
DK 2 000 +
DT 3 000 +
DF 500 +
17. IV. 1907. Geblutet. Titer:
DH 20 000 +
DK 2 000 +
DT 1 000 +
DF 500 +
18. IV. 1907. 1 Öse toter Kultur intravenös.
27. IV. 1907. Geblutet. Titer:
DH 40 000 +
DK 1 000 +
DT 2 000 +
DF 500 +

Die Agglutinationswerte für den Autostamm liegen immer sehr viel höher als die für die heterologen Stämme, aber die letzteren erfahren bei abnehmendem Wert für die eingespritzte Art sogar teilweise eine Steigerung, sind wenigstens der Verminderung in schwächerem Maße ausgesetzt als die Hauptagglutininwerte, die anscheinend in starker Anhäufung verhältnismäßig unbeständig sind. Ob die Ursachen in den wechselnden Zahlen für eigene und fremde Stämme im Tier oder eingespritzten Bacillus zu suchen sind, läßt sich nicht entscheiden.

Endlich soll erst hier ein Agglutinationsversuch angeführt werden, der die in den Tiersera gefundenen Ergebnisse auch für ein Krankenserum teilweise zeigt. Der in den Tabellen über die Agglutination von Kranken- und Rekonvaleszentensera aufgeführte Fall V und IX betraf eine Frau, bei der die erste Blutentnahme 42 Tage nach einer mittelschweren Ruhr, und die zweite $^1/_2$ Jahr später am 8. Krankheitstage einer tödlich verlaufenen Wiedererkrankung gemacht wurde. Das letztere Serum wurde außer gegen DK und DF auch gegen DH austitriert.

	DK	DF	DH
Sofort	50 +	20 —	50 +
1 Stunde	50 +	20 ±	100 +
24 Stunden	200 +	50 +	200 +

Es ergab sich also für DK und DH der gleiche Wert, so daß es unmöglich war, aus diesem Versuch die Ätiologie der Krankheit festzustellen.



Die Versuche mit bakteriziden Sera und über die Immunitätsbeziehungen der vier Stämme.

Die für den Reagensglasversuch bestimmten Sera wurden an Kaninchen durch Einspritzung lebender Kultur, anfangs subkutan, später intraperitoneal, gewonnen. Wesentliche Abweichungen gegenüber der Wirkung toter Kultur traten dabei nicht hervor, nur mußte mit etwas kleineren Mengen angefangen werden. Bei der subkutanen Injektion von DH bildeten sich an der Einspritzungsstelle bis zu wallnußgroße, teigige, scharf abgegrenzte Schwellungen, die aus dem dem Kaninchen eigenen, dicken, grau-gelben Eiter bestanden; die eingeführten Bazillen ließen sich niemals darin nachweisen. Alle Sera wurden auch hinsichtlich ihrer Agglutinationskraft geprüft, wobei sich herausstellte, daß die subkutane Injektion lebender DH-Kultur eine bei weitem geringere Steigerung jener Eigenschaft bewirkte als die abgetötete Impfmasse. Der Höchstwert erreichte einmal 10000, meistens wurde 2000 nicht überschritten. Die Ursache dürfte darin zn suchen sein, daß durch die Leukozytenanhäufungen die Bazillen größtenteils zerstört werden und die agglutinogene Substanz daher nur zum kleinen Teil an die Bildungsstätten der Agglutinine herantreten kann.

Der im Reagensglas nachweisbare bakterizide Wert blieb trotz einer ziemlich großen Reihe von Tieren gleichwohl niedrig; es erübrigt sich daher, die Versuche durch Tabellen zu belegen, da sie doch keine hohe Beweiskraft besitzen. DK- und DT-Sera brachten erst in einer Menge von 0·1 eine merkliche Verminderung der eingesäten homologen Bazillen hervor, DF-Sera waren noch schwächer, DH hatte ungefähr die Werte von DK und DT. Die Wirkung der Krusesera auf Flexnerbazillen und umgekehrt war äußerst gering. DH- und DF-Sera wirkten auf die vertauschten Stämme ebenfalls so gut wie gar nicht. DH- und DK- bzw. DT-Sera vermochten allerdings eine mäßige Verminderung der eingebrachten Keime, und zwar in gleich starkem, wechselseitigem Grade hervorzurufen; aber die Werte für homologe und heterologe Bazillen lagen doch weit auseinander. Die schützende Kraft der Sera für Meerschweinchen gegen artfremde Bazillen blieb so gut wie völlig aus; wenigstens waren die Ergebnisse viel zu inkonstant, um irgend einen Schluß daraus zu ziehen. Allerdings schwankte die Empfindlichkeit der Tiere gegen jeden Stamm so erheblich, daß eine tödliche Mindestgabe kaum zu ermitteln war. Gleiche Beobachtungen für Krusebazillen machten Kraus und Doerr. In ausgiebigster Weise konnte die individuelle Verschiedenheit von Meerschweinen gegen die Infektion mit lebenden Bazillen an einer großen Reihe von Tieren studiert werden, die gruppenweise mit je einem Stamm immunisiert wurden, um sie nach Abschluß der Behandlung auf ihre

Immunität gegen fremde Stämme zu prüfen. Bei vorsichtigem und trotzdem zum Tode des Versuchstieres führendem Verfahren, also bei gerade eben tödlichen und zwar intraperitonealen Dosen, fanden sich bei DF stets massenhaft Bazillen im Exsudat der Bauchhöhle, während bei DH vereinzelt, bei DK und DT nie die Keime darin nachzuweisen waren; die Tiere gingen an den Endotoxinen und nicht infolge der Vermehrung der Bazillen zugrunde. Gerade als nach Abschluß der Vorbehandlung die Versuche beginnen sollten, gingen die meisten Tiere (wie auch viele Vorratstiere) aus unaufgeklärt gebliebenem Grunde ein. (Futter?)

Mit dem Rest konnte nur soviel experimentell ermittelt werden, daß Immunisierung mit DK oder DT einen schwachen Schutz gegen DH bewirkte und umgekehrt. Der unzulängliche Erfolg über die durch die vier Stämme hervorgerufenen bakteriziden bzw. antitoxischen Sera läßt diese Versuche daher bei der Betrachtung der Eigenschaften der verwendeten Kulturen ganz zurücktreten.

Die Umzüchtungsversuche.

Sie sind sämtlich ohne irgendeinen Erfolg in der erwarteten Richtung geblieben. Zunächst wurde ein Versuch Shigas nachgeprüft, demzufolge sein Bacillus durch fortgesetzte Übertragung in Milch schließlich die Agglutinoidreaktion der Flexnerbazillen in einem Shigaschen Serum erhalten hatte. DK und DT zeigten bei unseren Experimenten jedoch selbst nach 20, in je 2 Tagen Zwischenraum vorgenommenen Übertragungen in Milch noch ihr altes Verhalten, auch die anderen beiden Kulturen erfuhren dadurch keine Änderung. Lentz sucht die Erklärung für Shiga's Angabe in der Vermutung, daß das Serum liefernde Tier mit Shigaschen und Flexnerschen Bazillen immunisiert worden sei, welche Annahme noch insofern an Wahrscheinlichkeit gewinnt, als zur Zeit jenes Versuches die Beobachtungen über die Eigenschaften der Ruhrbazillen noch lückenhaft waren. Es wurde ferner versucht, durch Züchtung der 4 Stämme im heterologen, agglutinierenden Serum (mit Bouillon 1:10 verdünnt, Übertragung viermal in achttägigen Zwischenräumen) ihre Eigenschaften zu verändern, ebenfalls ohne irgendeinen Erfolg.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

1. Die Epidemie in Triptis ist als eine durch Shiga-Krusesche Bazillen bedingte, eingeschleppte Seuche anzusehen.

2. Epidemiologisch kommt ein Dragoner, der auf der Rückreise von Südwestafrika eine Ruhrerkrankung durchgemacht hatte, als diejenige Person in Frage, welche mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit, wohl als



Bazillenträger, die Epidemie verursacht hat. Jedoch haben sich die Beziehungen zwischen ihm und den ersten Fällen nicht soweit klarlegen lassen, daß er mit Sicherheit als Infektionsquelle bezeichnet werden könnte. Bakteriologisch ist der Beweis dafür völlig mißglückt. Wenigstens sind bei den, 5 Monate nach seiner Erkrankung vorgenommenen Stuhluntersuchungen, die von zwei Seiten auf breitester Grundlage ausgeführt wurden, Shiga-Krusesche oder Flexnersche Bazillen nicht gefunden worden.

3. Statt dessen wurde aus den Fäzes des Dragoners ein Bacterium isoliert, das sicher in die Gruppe der Ruhrbazillen gehört, aber mit keiner der beiden Arten identisch ist.

3a. Kulturell steht der neugezüchtete Stamm dem Flexnertypus sehr nahe und kann lediglich durch unwesentliche Kultureigenschaften von ihm nur unsicher getrennt werden, nämlich durch größere Kolonie auf der Gelatineoberfläche, stärkere Indolbildung in Peptonwasser (noch dazu von wechselnder Intensität) und größere Wachstumsüppigkeit auf allen Nährböden.

3b. Vom Flexnerserum wird er dagegen nur gering, wenn auch etwas stärker als die Shiga-Kruseart agglutiniert, von welcher er gleich den Flexnerbazillen kulturell scharf und leicht zu unterscheiden ist.

3c. Kruseserum verklumpt ihn aber in weit höheren Verdünnungen als den homologen Stamm.

3d. Seine Agglutinabilität wird durch Wärme erheblich gesteigert, durch Kälte vermindert.

3e. Er löst im Körper von Meerschweinchen und Kaninchen sehr leicht hohe Agglutinationskraft für sich selbst aus und tötet die Tiere unter einem ähnlichen Krankheitsbilde, wie es die Injektion Shiga-Krusescher Bazillen hervorruft, wobei die lebenden Bazillen im Tierkörper rasch verschwinden; er ist also Toxinbildner wie diese (Endotoxin).

3f. Sein eigenes Serum agglutiniert Flexnerbazillen schwach, Krusebazillen viel höher, ohne daß deren Wert auch nur annähernd den Titer gegen den homologen Stamm erreicht.

3g. Beim Absorptionsversuch im Flexnerserum wirkt er wie ein Krusebacillus, nur partiell erschöpfend, und umgekehrt, während Kruseserum von ihm fast gleich schnell wie durch eigene Bazillen verarmt wird.

3h. Sein eigenes Serum wird durch Krusebazillen ungefähr gleich schnell wie durch ihn selbst abgesättigt.

3i. In einem Krankenserum erzielt er den gleichen Agglutinationswert wie ein Krusestamm.

Es liegt also der Fall vor, daß Kultur und Agglutination ein durchaus unvereinbares und widersprechendes Ergebnis geliefert haben. Die Agglutination des DH-Stammes im Kruseserum ist als nicht spezifisch, als heterolog zu bezeichnen.

4. Die Frage nach der Spezifizität der Agglutination steht zurzeit so, daß die meisten Autoren die Reaktion als quantitativ artspezifisch betrachten: hochwertige Sera verklumpen in höheren Verdünnungen bis zur Titerhöhe und gelegentlich etwas darüber hinaus nur diejenigen Bakterien, welche sich kulturell von den zur Injektion benutzten in nichts unterscheiden und im Pfeifferschen Versuch, soweit möglich, ihnen gleich verhalten. Eine Sonderstellung nimmt nur Zupnik ein, der auf Grund allerdings sehr großer Versuchsreihen in der Agglutination wie in jeder Immunitätsreaktion nicht mehr als eine Gruppenreaktion sehen zu können glaubt. Die bei Seris von Typhuskranken nicht selten gefundene Gruppen-, oder, extrem gefaßt, heterologe Agglutination haben Posselt und v. Sagasser zum Gegenstand experimenteller Studien gemacht und gefunden, daß durch Einspritzung von Bakterien der verschiedensten Art wie auch von tierischen Zellen die Agglutinationskraft des Serums der Impflinge nicht nur für die eingeführte Substanz, sondern auch für ganz differente steigt, ja, daß bei Bakterieninjektionen der Titer für den Autostamm überhaupt nicht steigt oder erscheint und trotzdem für völlig fernstehende Arten eine ansehnliche Höhe erreichen kann. Niemals allerdings haben sie gesehen, daß bei Immunisierung mit Choleravibrionen oder Bakterien aus der Ruhr-Typhus-Coligruppe die quantitative Artspezifizität des hochwertigen Serums versagt hätte. Sie schließen deshalb ihre Arbeit mit den Worten: „Allerdings liegen bei den für uns in Betracht kommenden Infektionskrankheiten, wie Typhus, Cholera oder Dysenterie, gewissermaßen infolge eines biologischen Zufalles zumeist die Verhältnisse so, daß die Agglutinationswirkung des Serums der eigenen Art gegenüber bedeutend stärker zutage tritt als gegen fremde Spezies." Der Satz bezieht sich in erster Linie auf die Wirkung von Krankensera. Hochwertige Immunsera bieten aber nach den bisherigen Erfahrungen jene Beziehungen in besonders klarer Weise. In beiden, Kranken- wie Immunserum, hat die vorliegende Beobachtung eine Abweichung gezeigt, die die Gültigkeit des oben Zitierten für Shiga-Kruse- und Flexnersera in Frage stellt und die Agglutination für diese Arten von Erregern nur noch als eine Gruppenreaktion bestehen lassen kann. Für die Bazillen der Thypusgruppe und für Choleravibrionen kann sie als artspezifische Reaktion jedoch zweifellos weitergelten, bis gegenteilige Erfahrungen gemacht sind. Denn bei der außerordentlichen Verschiedenheit, welche weit auseinanderstehende wie verwandte Bakterien bei der Einführung in den Tierkörper zwecks Gewinnung agglutinierender Sera ergeben, erscheint es durch nichts gerechtfertigt, die Beobachtungen an einer Art auf alle zu verallgemeinern. Reagieren doch nicht nur Individuen derselben Tierspezies ganz verschieden auf die gleiche Injektion, sondern auch ein und dasselbe Tier zeigt ein



wechselndes Verhalten der Agglutinationswerte seines Serums gegen verwandte Bakterien nach Einspritzung immer der artgleichen Substanz, wie aus dem mitgeteilten Immunisierungsprotokoll hervorgeht.

Was den Wert der angewandten Untersuchungsmethoden angeht, so haben die Agglutination wie die Absorption und die anderen Serumversuche gleich gute oder schlechte Ergebnisse geliefert; denn sie alle sind auf der Vorstellung aufgebaut, den Grad der Rezeptorengemeinschaft zweier Bakterien für die Differenzierung zu verwerten. Da die Rezeptorenkonstruktion der DH-Mikroben derjenigen der Shiga-Krusebazillen fast entspricht, seine kulturbiologischen Fähigkeiten ihn aber dem Flexnertypus angliedern, mußte das widerstreitende Resultat zwischen Kultur und Agglutination eintreten. Es ergibt sich daraus die Notwendigkeit, die schon so oft betont ist, bei der Differenzierung von Bakterien, besonders solchen aus der Ruhrgruppe, beide Methoden in jedem einzelnen Falle zu verwenden und nur bei übereinstimmendem Ergebnis die Diagnose als sicher zu betrachten. Bei Widersprüchen gleich den obigen ist aber eine Entscheidung über die Art des isolierten Mikroben nicht ohne weiteres möglich.

Die gleichen Agglutinationsergebnisse, die ein Krankenserum, von einer aller Wahrscheinlichkeit nach mit Shiga-Krusebazillen infizierten Frau stammend, gegen Shiga-Krusebazillen und den Hofgeismarer Stamm geliefert hat, lassen es fraglich erscheinen, ob diese Art der Diagnosestellung ihren bisher angenommenen Wert besitzt. Darüber können lediglich bakteriologische Untersuchungen am Krankenbett Aufschluß geben.

Ich erfülle zum Schluß gern die Pflicht, den Herren Korpsgeneralärzten des X. und XI. Armeekorps, Dr. Hecker und Dr. Thel für die Erlaubnis, die Stuhluntersuchungen des Dragoners im Laboratorium des X. Armeekorps kontrollieren zu lassen, Herrn Professor Stabsarzt Dr. v. Drigalski für die Vornahme dieser Untersuchungen und Herrn Oberstabsarzt Bormann für seine Mitteilungen und die Übersendung des Materials gehorsamst zu danken, ferner auch den Herren Doktoren Adomeit und Kühn in Triptis für die eingeschickten Proben und ihre Auskünfte meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Nachschrift bei der Korrektur: Nachdem die vier Stämme ein Jahr lang auf gewöhnlichem Agar fortgezüchtet waren, wurden mit ihnen von neuem agglutinierende Sera an Kaninchen hergestellt. Die Werte der Sera lagen etwa bei den in den Tabellen aufgeführten Zahlen, der Titer für DH jedoch bei 1:200000. Die Erscheinungen der Mitagglutination entsprachen völlig dem Bilde, das die Tabellen zeigen.

Literatur-Verzeichnis.

1. Langer, Die bazilläre Dysenterie, ihre Diagnose und Therapie mit spezifischem Serum. Ref. *Hygienische Rundschau.* Bd. XVII. Hft. 11.

2. Park u. Collins, Specific and not specific or group-agglutin. Ref. *Ebenda.*

3. W. U. H. Park, Collins, R. Catharine and E. Goodwin Uary, The dysentery bacillus group and the varieties which should be inclouded in it. *Ebenda.* Bd. XVII. Hft. 6.

4. Bofinger, Über die in Lüderitzbucht beobachteten Ruhrerkrankungen und ihre bakteriologische Untersuchung. *Archiv für Schiffs- u. Tropenhygiene.* Bd. X. S. 427.

5. H. Vincent, Rapports du bacille dysentérique avec les eaux de boisson. Ref. *Ebenda.* Bd. XI. S. 43.

6. Dansauer, Erfahrungen und Beobachtungen über Ruhr in Südwestafrika. *Ebenda.* S. 45, 80, 115.

7. F. Widal u. H. Martin, Übertragung der Dysenterie durch ausländische Stoffe. Ref. *Ebenda.* S. 279.

8. Martini u. Lentz, Über die Differenzierung der Ruhrbazillen. *Diese Zeitschrift.* Bd. XLI. S. 540.

9. Lentz, Weitere Beiträge zur Differenzierung des Shiga-Kruseschen und des Flexnerschen Bacillus. *Ebenda.* Bd. XLIII. S. 480.

10. Zupnik, Über gattungsspezifische Immunitätsreaktionen. *Ebenda.* Bd. IL. S. 447.

11. Krauss u. Doerr, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. *Ebenda.* Bd. LV. S. 1.

12. Shiga, Studien über die epidemische Dysenterie in Japan unter besonderer Berücksichtigung der bazillären Dysenterie. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1901. S. 43 u. 741.

13. Jürgens, Zur Ätiologie der Ruhr. *Ebenda.* 1903. S. 46.

14. Rosenthal, Zur Ätiologie der Ruhr. *Ebenda.* 1903. S. 97.

15. Duval, Neuer Dysenteriebacillus. Ref. *Ebenda.* 1904. S. 1354.

16. Eisenberg, Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. Ref. *Ebenda.* 1904. S. 1690.

17. Holt, Beziehung des Bacillus dysenteriae (Shiga) zu den diarrhöischen Erkrankungen der kleinen Kinder. Ref. *Ebenda.* 1905. S. 160.

18. Winne, Agglutination des Dysenteriebacillus durch Blutserum von Patienten und Sommerdiarrhoe. Ref. *Ebenda.* S. 763.

19. Dopter, Einfache Diarrhoe als larvierte Form der bazillären Dysenterie. Ref. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1905. S. 1204.

20. Kruse, Neue Untersuchungen über die Ruhr. *Ebenda.* 1907. S. 292 u. 338.

21. Wolde, Über Pseudodysenteriebazillen. *Inaug.-Diss.* Marburg 1906.

22. Dombrowsky, Zur Biologie der Ruhrbazillen. *Archiv f. Hygiene.* XLVII. S. 243.

23. Ballner u. v. Sagasser, Über die Bildung von homologen u. heterologen Agglutininen im Tierkörper. *Ebenda.* Bd. LI. S. 245.

24. Dieselben, Über spezifische Bindung von Agglutininen bei Absorptionsversuchen. *Ebenda.* S. 266.

25. Kayser, Über Vergleiche der Bildung von Antikörpern bei Menschen und Tieren (im besonderen Gruppenagglutininen). *Ebenda.* Bd. LVII. S. 75.

26. Hetsch, Weiteres zur kulturellen Differenzierung der Ruhrbazillen gegenüber ruhrähnlichen Bakterien. *Centralblatt für Bakteriol.* Abt. I. Orig. Bd. XXXIV. S. 580.

27. Blasi, Vergleichendes Studium einiger Stämme des B. dysentericum. *Ebenda.* Bd. XXXVI. S. 161.

28. Doerr, Beitrag zum Studium des Dysenteriebacillus. *Ebenda.* Bd. XXXIV. S. 385.

29. Steensma, Über den Nachweis des Indols usw. *Ebenda.* 1901. Abt. I. Orig. S. 295.

30. Raczyński, Untersuchungen über die Ätiologie der Dysenterie usw. *Ebenda.* Ref. Bd. XXXVI. S. 131.

31. Eisenberg, Über die Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. *Ebenda.* S. 130.

32. Friedberger, Neuere Untersuchungen über Bakterienrezeptoren. *Ebenda.* Bd. XXXVII.

33. Nakajo, Ein interessanter Fall von Laboratoriumsdysenterie. *Ebenda.* Bd. XXXVIII.

34. Jehle, Neue Beiträge zur Bakteriologie und Epidemiologie der Ruhr im Kindesalter. *Ebenda.*



[Aus dem Institut für experimentelle Pathologie in Rio de Janeiro.]
(Instituto de Manguinhos.)

Beitrag zur Malariaprophylaxis.

Von

Dr. **Carlos Chagas,**
Assistenten am Institut.

Von drei zur Malariabekämpfung in verschiedenen Gegenden Brasiliens ins Werk gesetzten Unternehmungen sollen im folgenden die Ergebnisse mitgeteilt werden, zugleich mit einigen Beobachtungen von allgemeinem Interesse.

Wir sehen dabei von einer Betrachtung der klassischen Regeln für die Malariaprophylaxis ab, wobei wir hauptsächlich die örtlichen Verhältnisse und die bei uns am meisten in Arbeiteransiedlungen, Landwirtschaft, Eisenbahnbau usw. vorkommenden Fälle ins Auge fassen.

Für die Prophylaxis der Malaria kommen zwei Verfahren in Betracht. Erstens: Verhindern, daß die Mücke sich an einem kranken Menschen infiziert; zweitens: Verhindern, daß die infizierte Mücke einen gesunden Menschen sticht. Sicherlich läßt sich durch eine Prophylaxe, die auf dem Boden einer exakten Kenntnis der Malariaparasiten und Anophelinen steht, das gewünschte Ziel erreichen. Die Prophylaxe wird sich also gegen den Moskito selbst oder gegen den Parasiten in der endogenen Phase seiner Entwicklung richten.

Da es in der Praxis fast immer unmöglich ist, sämtliche Prozesse der Prophylaxis anzuwenden, muß man nach einer Methode suchen, die erfahrungsgemäß die meiste Aussicht auf praktischen Erfolg bietet. Es ist jedoch zweckmäßig, sich möglichst vieler Methoden zu bedienen, da das Endresultat die Summe der Erfolge der einzelnen Maßnahmen ist.



In unserer ersten Unternehmung handelte es sich um Eisenbahnarbeiter und wurden folgende Maßnahmen durchgeführt: 1. Isolierung der Kranken mit chronischer Malaria während der Nacht; 2. energische Chininbehandlung der akut Erkrankten in geschützten Krankenräumen; 3. wöchentliche Durchräucherung der Wohnhäuser mit Schwefel; 4. Internierung der gesunden Individuen in geschützten Baracken mit systematischer Darreichung von Chinin in Dosen von 0·50 grm in dreitägigen Zwischenräumen.

In den beiden anderen Bekämpfungsunternehmungen beschränkte sich die Prophylaxis den Verhältnissen entsprechend auf die Darreichung von Chinin und Isolierung der Parasitenträger während der Fieberanfälle.

Prophylaktische Verfahren, die mit technischen Schwierigkeiten verbunden waren, sind nicht angewendet worden, da sie in jenen Zonen ausgedehnter Sümpfe, welche weder ausgetrocknet noch durch Petroleum unschädlich gemacht werden konnten, nicht durchführbar waren. Im folgenden seien die technischen Einzelheiten unseres Verfahrens beschrieben.

Die Isolierung der chronisch Kranken während der Nacht geschah in Krankenräumen, deren Fenster durch Drahtnetze von 1 mm Maschenweite geschützt, deren Türen nur durch einen Gang aus dem gleichen Drahtnetze mit automatischem Doppeltürsystem zugänglich waren.

Diesen prophylaktischen Maßnahmen wurden alle Arbeiter unterworfen, die Milztumor aufwiesen, selbst wenn der Blutbefund negativ ausgefallen war. Denn unserer Meinung nach muß in einer Sumpfgegend das Vorhandensein eines Milztumors, gleich wie der Blutbefund ausfallen mag, als Hauptindikation zur Isolierung des Individuums angesehen werden, da bekanntlich bei einem Infizierten selbst wiederholte Untersuchungen ein Fehlen von Gameten im peripheren Gefäßsystem schon gezeigt haben, wenn eben diese Formen selten waren. Einen positiven mikroskopischen Befund abzuwarten, um erst dann prophylaktische Maßregeln zu ergreifen, hieße ja dringende Maßnahmen verzögern.

Die Infizierten zogen sich vor Eintritt der Abenddämmerung bereits in ihre geschützten Behausungen zurück, um sie erst bei Anbruch des Tages wieder zu verlassen. Wir konnten später nachweisen, daß dieses Verfahren, welches erst als eine Übertreibung erschien, sich bedeutend vereinfachen ließ, nachdem man die Lebensgewohnheiten der Mücken besser kennen gelernt hatte. Die Zeit nämlich, zu welcher die Malariamücken zu stechen pflegen, wird meistens ziemlich unbestimmt, nämlich als die Stunden der Abend- und Morgendämmerung, angegeben. Die genaue Zeit, in welcher die Anophelinen Blut saugen, ist ganz verschieden, je nach der Gegend und der Art dieser Culiciden. Es mag sein, daß Temperatur und Licht bei dieser Variabilität als Faktor eine beträcht-



liche Rolle spielen. Wir kennen Gegenden, in denen wenigstens im Sommer die Mücken erst bei Eintritt der Nacht zu stechen beginnen, während sie in anderen Regionen noch am hellen Tage Menschen und Tiere gierig anfallen. Dies trifft aber nur für die im Freien lebenden Mücken zu, während die im Inneren der Häuser und darum unter künstlichen Bedingungen lebenden andere Lebensgewohnheiten annehmen. Nach der oben beschriebenen, schematisch angewendeten Methode würden die Kranken öfters eine Stunde früher oder noch eher als notwendig sich zurückziehen müssen, was doch wohl übertrieben strenge wäre. Dem wäre am besten abzuhelfen lediglich durch eine genaue Bestimmung der Zeit, in welcher in der betreffenden Gegend die Moskitos anfangen, den Menschen anzugreifen. Man würde also den Zeitpunkt, welcher jener Zeit um eine Viertel- bis eine halbe Stunde vorausgehen muß, und zu welcher die Kranken sich dann zurückzuziehen haben, feststellen müssen.

Die im Freien lebenden Anophelinen beschränken ihre blutsaugende Tätigkeit nur auf eine recht begrenzte Zeit, während der Dämmerung. Wenn diese abgelaufen ist, kann man sich ungestraft in der Nähe der Sümpfe aufhalten. Diese Beobachtung, die wir oft zu machen Gelegenheit hatten, brachte uns auf den Gedanken, die klassische Vorschrift, den Kranken vom Beginne der Abenddämmerung bis zum Aufhören der Morgendämmerung zu isolieren, etwas einzuschränken und es für genügend zu halten, die Isolierung nur für eine oder zwei Stunden während der Abenddämmerung durchzuführen, für die Dauer der Nacht aber diese Maßnahmen ganz außer acht zu lassen, da, wie gesagt, die Anophelinen zu dieser Zeit den Menschen nicht angreifen. Diese Tatsache ist wichtig und von außerordentlich praktischem Werte, da sie zeigt, daß nächtliches Arbeiten im Freien mit keiner Gefahr verbunden ist.

Was die mechanischen Schutzmaßregeln der Wohnhäuser anbetrifft, so sind auch diese selbstverständlich verschieden. Einige Anophelinen haben außerordentlich kleine Dimensionen und können durch die $1^1/_2$ mm weiten Maschen der gewöhnlichen Drahtnetze durchschlüpfen; in solchen Fällen empfiehlt es sich, engere Maschen anzuwenden.

In Brasilien haben zwei Arten der Gattung Myzomia, die in den Gegenden unserer Beobachtungen angetroffen wurden, die Anbringung von Drahtnetzen von 1 mm Maschenweite notwendig gemacht.

Ganz besondere Sorgfalt muß auf die Ventilation der geschützten Häuser verwendet werden. Diese müssen, um den Anforderungen zu genügen, große Fenster erhalten und sollen in dem Zwischenraume zwischen Dachfirst und Wand in einer Entfernung von 40 bis 60 cm mit einem Drahtnetz versehen werden. Die Drahtdoppeltüren der Häuser erfordern von Fall zu Fall eine besondere Zusammensetzung. So müssen bei Wohn-



stätten für Arbeiter, von deren Sorgfalt man doch nicht viel zu erwarten hat, die Doppeltüren in bezug auf solide Bauart und ihre tadellos funktionierenden Stahlfedern eine unbedingte Zuverlässigkeit bieten. Bei einer unserer Bekämpfungsunternehmungen haben wir zur Isolierung von Malariakranken Eisenbahnwagen benutzt, in welchen wir den mechanischen Schutz angebracht haben. Der Vorteil dieser Anwendung liegt darin, daß diese Isolierwaggons den Arbeiterkolonnen folgen können, die ihre Arbeitsstätten öfters wechseln müssen.

Bei akuten Malariafällen trat gleich vom ersten Fieberanfall an eine Isolierung auf. Während der ersten Anfälle haben wir trotz der großen Zahl der von uns beobachteten Fälle niemals geschlechtliche Formen der Parasiten gefunden, und daher, um einen genauen Zeitpunkt für das Erscheinen der Gameten feststellen zu können, viele der isolierten Kranken ohne spezifische Behandlung gelassen.

Leider ist es uns in den meisten Fällen von Tropenfieber nicht möglich gewesen, unsere Beobachtungen ganz zu Ende zu führen, da die Schwere des Falles eine Darreichung von Chinin unbedingt nötig machte. Jedenfalls sind wir aber in der Lage zu behaupten, daß in den Fällen von erster Infektion bis zum 6. Fieberanfall keine Geschlechtsformen des Parasiten gefunden werden, um welchen Typus von intermittierendem Fieber es sich auch handeln mag.

Die Infektion bei unseren beobachteten Fällen geschah nicht auf experimentellem Wege, wie es für streng wissenschaftliche Schlußfolgerungen wohl geeignet ist, daher können wir nur vermuten, daß es im prophylaktischen Interesse genügt, die Fälle von erster Infektion in den ersten Anfallsstadien zu isolieren, da die Kranken, die sich in der Inkubation oder im Prodromalstadium befinden, für die Malariamücken nicht ansteckend sind.

Haben wir bis jetzt bei der Beobachtung der Isolierung von Malariakranken nur von prophylaktischen Maßnahmen gesprochen, die darauf ausgehen, eine Infizierung der Mücken zu verhindern, so sei im folgenden gezeigt, wie eine Prophylaxe ins Werk zu setzen ist, die verhindert, daß die Mücken den gesunden Menschen infizieren.

Alle Mittel individuellen Schutzes gegen Mückenstiche setzen einen gewissen Bildungsgrad des Betreffenden voraus und sind deshalb bei Volksmassen kaum durchführbar, besonders bei Arbeitern, unter denen immer einige sind, die entweder nicht imstande sind, die Anwendungsweise der Prophylaxis zu verstehen oder aus Halsstarrigkeit sich ihr widersetzen. Aus diesem Grunde haben wir bei unseren Bekämpfungsversuchen von einem individuellen Schutze in Form von Moskitoschleiern abgesehen. Den mechanischen Schutz der Wohnhäuser halten wir dagegen bei



größeren Menschenmassen für ausgezeichnet. Gut durchgeführt ist er imstande, alle übrigen Maßnahmen entbehrlich zu machen. In der Praxis jedoch und vor allem in Fällen, ähnlich denen, die sich bei unseren Bekämpfungsversuchen boten, würde eine wirksame Ausführung solcher Maßnahmen auf technische Schwierigkeiten stoßen, denn tatsächlich wäre es ein übertriebenes Ansinnen an das individuelle Wohlbefinden, zu verlangen, daß gesunde Arbeiter sich im tropischen Klima bei hoher Temperatur, sei es auch nur für einige Stunden, während der Abenddämmerung in das Innere einer Baracke zurückziehen sollten. Wenn sie von der Arbeit ermüdet zurückkehren, pflegen sie sich zur Unterhaltung im Freien zu versammeln, wo die Temperatur angenehmer ist wie im Innern, und würden eine Maßregel, die sie dieser Wohltat beraubt, als zu scharf empfinden, abgesehen davon, daß der Mangel an Bildung bei den Arbeitermassen, um die es sich ja in unseren Fällen handelte, der Durchführung solcher Maßnahmen sowieso schon die größten praktischen Schwierigkeiten entgegensetzen würde.

Die Behausung mit Veranden zu versehen, die vor dem Eindringen der Mücken geschützt sind, und die einen Aufenthalt im Freien während der Dämmerung ersetzen würde, ist, wenigstens was den Schutz der Arbeiter anbetrifft, aus Sparsamkeitsrücksichten nicht recht ausführbar. Für die höheren Angestellten, wie Ingenieure, Bureaupersonal usw., die imstande sind, die Anordnungen zu verstehen und zu befolgen, könnten eher schon Behausungen aufgeführt werden, die dieser Methode der Prophylaxis entsprechen. Die Unmöglichkeit in der Praxis bei Arbeitermassen, die gesunden Individuen zu schützen, hat uns trotzdem nicht von den mechanischen Vorkehrungen zum Schutze der Behausungen abgebracht.

Wir gehen dabei hauptsächlich von der Überzeugung aus, daß die Malaria eine Erkrankung ist, welche fast ausschließlich innerhalb der Wohnhäuser zur Infektion führt, während im Freien die Gefahr einer Ansteckung als gering anzusehen ist.

Diese Behauptungen fußen auf folgenden Betrachtungen:

Die Anophelinen dringen hungrig in die Häuser ein und bleiben, nachdem sie sich vollgesogen haben und deswegen zu größerem Fluge unfähig sind, im Inneren des Hauses, möglichst im Dunkeln, um zu verdauen und das Reifen der Eier abzuwarten. Hier können sie viele Tage verweilen, besonders wenn sie keinen Ausgang finden oder wenn die Außentemperatur ihnen nicht so günstig ist wie im Inneren. Während dieses Aufenthaltes werden die Parasiten häufig Zeit finden, sich zu entwickeln. Dies um so mehr, als die Anophelinen, wenn sie keine Wasseransammlung finden und daher nicht in die Lage kommen, Eier zu legen, die Möglichkeit haben, länger zu leben. Die Möglichkeit einer Infektion des Menschen

wird aber größer durch die wiederholten Stiche, die schon vor der vollendeten Verdauung des vorher gesogenen Blutes stattfinden. Sicherlich ist die Prozentzahl der infizierten Anophelinen im Inneren der Behausungen von Malariakranken größer als im Freien, denn die ersteren nähren sich, abgesehen von ihrer längeren Lebensdauer, ausschließlich von Menschenblut, während die anderen ihre Nahrung auch bei Tieren suchen, deren schneller Tod häufig die vollständige Entwicklung der Parasiten verhindert.

Den im Freien lebenden Anophelinen, besonders denen, die sich in Gebüschen, fern von menschlichen Wohnungen aufhalten, wird sich selten Gelegenheit bieten, sich zu infizieren. Dazu kommt, daß der Mensch im Freien gewöhnlich in Bewegung ist, was den Mücken den Angriff erschwert.

Die Anophelinen, die eine Gelegenheit finden könnten, einen Malariakranken zu stechen, sind bis zur vollständigen Entwicklung der Parasiten nach dem Stich so vielen Zufällen ausgesetzt, daß die Zahl der Infizierenden in dem weiten Raum eine außerordentlich kleine bleibt.

Gegenwärtig versuchen wir, diesen Grundgedanken, daß eine Ansteckung fast ausnahmslos innerhalb der Wohnhäuser zustande kommt, eine unantastbare experimentelle Basis zu geben.

Und wenn es uns gelingt zu zeigen, daß von einer Ansteckungsgefahr im Freien abgesehen werden kann, wird die Prophylaxe außerordentlich vereinfacht werden. Es genügen dann periodische Durchräucherungen der Wohnhäuser in Zwischenräumen von 6 oder 8 Tagen, um neue Ansteckungen zu vermeiden, denn die infizierten Anophelinen würden vor dem Zeitpunkt, in dem sie infizierend wirken, vernichtet werden. Alle anderen Methoden, inklusive die Präventivbehandlung mit Chinin würden hinfällig werden. Es ist klar, daß bei diesem Verfahren die größten Vorteile durch Sparsamkeit und technische Einfachheit gewonnen werden. Seine Ausführung kann mit der größten Sorgfalt ins Werk gesetzt werden und hat vor der Präventivbehandlung mit Chinin vor allem den Vorteil der vollkommenen Unabhängigkeit von dem einzelnen Individuum.

Wir müssen dabei allerdings zugeben, daß wir vor der Hand uns noch nicht herausnehmen können, ausschließlich diese Methode zu empfehlen. Wir haben sie ja bei einer unserer Unternehmungen mit anderen Verfahren zusammen angewendet und sind zu der Überzeugung gelangt, daß, da die anderen Mittel alle fehlerhaft ausgeführt waren, diejenige der wöchentlichen Durchräucherung der Häuser einzig und allein zu den guten Erfolgen geführt hat.

Wenn wir auch die Wirksamkeit der mechanischen Vorkehrungen für gesunde Individuen für außerordentlich schwierig, ja für unausführbar hielten beim Ackerbau, Eisenbahnarbeiten, für größere Volksmassen usw.,



so haben wir es trotzdem nicht unterlassen, sie anzuwenden, denn sie hat ja den Vorteil, eine Infizierung der Wohnhäuser zu verhüten. Die Malariamücken, die etwa noch einen Eingang in die Häuser finden sollten, werden, selbst wenn sie sich an kranken Menschen infizieren würden, dank der wöchentlichen Durchräucherungen, selbst nicht mehr ansteckend sein. Ferner wird ein mechanischer Schutz den infizierten Mücken den Ausweg ins Freie versperren und so den Ansteckungsherd in engen Grenzen halten.

Wir haben nun folgendes Schema der Vorbeugungsmaßnahmen gegen die Malaria aufgestellt:

1. Streng durchgeführter mechanischer Schutz der Malariakranken, so daß sie vollständig aus dem Bereich der Mücken ausgeschlossen sind.

2. Unterbringen der Gesunden in geschützten Häusern, um die Wohnungsinfektion zu verhindern, ohne sie denselben Anforderungen zu unterwerfen wie die Kranken.

Dies trifft natürlich nur für Fälle wie diejenigen unserer Untersuchungen zu, denn zweifellos wird es in der Praxis oft vorkommen, daß der rein mechanische Schutz auch des Gesunden gegen die Mückenstiche möglich und sogar notwendig ist. In diesem Falle werden die Resultate um so besser sein.

Wir haben unsere Aufgaben nach den bei uns nächstliegenden Gesichtspunkten zu lösen versucht und wüßten keine bessere Lösung.

Keimtötende Prophylaxis.

Keimtötend nennen wir das prophylaktische Verfahren, das die Vernichtung der Parasiten bezweckt während seiner Entwicklung im Blutkreislaufe. Es faßt zwei praktische Ziele ins Auge:

1. Durch Vernichtung der Infektionsquelle verhindern, daß die Mücken infiziert werden.

2. Verhindern, daß die frisch eingeimpften Sporozoiten sich im menschlichen Organismus entwickeln.

Dieses Verfahren, das den doppelten Zweck verfolgt, die Kranken zu heilen und die Gesunden zu schützen, wurde bei zwei unserer Unternehmungen in ausgiebigster Weise angewendet.

Behandlung der Malariakranken.

Wir werden uns nicht bei der Behandlung der akut Erkrankten aufhalten, die sofort nach den ersten Krankheitserscheinungen ohne Rezidiv geheilt worden sind, sondern auf die Rezidivtherapie unser Augenmerk



richten, da diese für die Epidemiologie der Krankheit uns am wichtigsten erscheint.

In Übereinstimmung mit Schaudinns Nachweis der Parthenogenese der weiblichen Gameten, die die Rezidive von kurzen und langen Intervallen erklären sollen, wäre es besser bei völlig chronischer Malaria während der akuten Anfälle Chinin zu reichen. Tatsächlich sollte man, vorausgesetzt, daß die geschlechtliche Form des Parasiten und besonders die Halbmondformen unempfindlich gegen Chinin sind, das Stadium ihrer Rückbildung in die Schizogonie zum Eingreifen benutzen und sie durch intensive Chinindarreichung vernichten. Von unersetzlichem Vorteil wäre es jedoch, den genauen Zeitpunkt der Rückfälle festzusetzen; leider ist dies noch ein dunkler Punkt, welcher der Aufklärung bedarf. Einige Angaben darüber findet man in Arbeiten italienischer Autoren. So findet nach Carducci und Caccini im Sommerherbstfieber in den meisten Fällen das Rezidiv am 7. Tage der vollkommenen Apyrexie statt, manchmal am 8., selten am 9. Tage. Die folgenden Rezidive zeigen sich, wenn sie sich nur in einem einzigen Anfalle äußern, in einem Mehrfachen des ersten fieberfreien Zwischenraumes, 2×7, 3×7 usw. Wenn sie sich aus mehreren Anfällen zusammensetzen, nach dem dem ersten gleichen Latenzstadium.

Bei der Tertiana und der Quartana sind die Autoren zu den gleichen Schlüssen gekommen, nur daß hier die Rezidive häufiger 1 bis 2 apyretische Intervalle überspringen. Auf Grund dieser Schlüsse läßt sich für Rezidivfälle von kurzen Intervallen folgende Methode aufstellen:

am ersten fieberfreien Tage nach dem Anfall 1 ^{grm} Chinin,
am 2., 3. und 4. Tage ebenfalls 1 ^{grm},
am 5. und 6. Tage kein Chinin,
am 7. Tage $1^1/_2$ ^{grm}, dann
am 14., 21. und 28. Tage usw. je $1^1/_2$ ^{grm} Chinin.

So fährt man fort, bis die Rezidive aufhören. Wiederholte Blutuntersuchungen wurden gleichzeitig angestellt, um den Zeitpunkt festzustellen, an welchem die Kranken aufhören, im prophylaktischen Sinne eine Gefahr zu bieten. Bei unseren Unternehmungen haben wir neben diesem Verfahren auch die Darreichung von Chinin in der Dosis von 50 ^{cg} jeden 2. und jeden 3. Tag angewandt. Wir haben die besten Resultate damit erzielt und bei dieser Darreichung von Chinin in weniger wie 1 Monat bestimmt ein Verschwinden der Gameten beobachten können, sowohl der Halbmondformen der Tropica als auch der sphärischen der Tertiana. Ob das Chinin hierbei auf die geschlechtlichen Formen des Parasiten direkt oder im Augenblicke der Parthenogenese eingewirkt hat, haben wir durch unsere Beobachtungen noch nicht feststellen können, dagegen können wir



mit Bestimmtheit die Wirksamkeit des Chinins bei Individuen garantieren, die mit den geschlechtlichen Formen infiziert waren, wenn auch diese Beobachtung mit dem, was bis jetzt über dieses Thema geschrieben worden ist, nicht im Einklang steht.

Bei den Gameten des Plasmodium Vivax ist es uns ebensowenig wie bei denen der Laverania malariae gelungen, eine ungeschlechtliche Teilung zu beobachten. Eine sehr interessante Tatsache aber, die das Schaudinnsche Phänomen zu bestätigen scheint, ist das beträchtliche Abnehmen und zuweilen vollständige Verschwinden der geschlechtlichen Formen des Parasiten während des Fieberanfalles. Diese Beobachtung haben wir an chronischen Malariakranken mit Halbmondgameten an den Tagen vor, während und nach den Anfällen machen können.

Den Anlaß zu diesen Untersuchungen gab die überraschende Tatsache, die uns häufig begegnete, daß wir in Fällen inveterierter Malaria bei Kranken mit bedeutendem Milztumor im Anfallstadium keine Gameten fanden.

Sollte die Parthenogenese der weiblichen Gameten an der Verminderung und dem zuweilen beobachteten Verschwinden der geschlechtlichen Formen im peripheren Kreislauf die Schuld tragen? Um diese recht interessante Frage aufzuklären, bedarf es weiterer Untersuchungen. Die Methode der 2 oder 3 tägigen Chininbehandlung, die wir je nach den Indikationen, die der Kranke bot, anwandten, brachte doch eine wesentliche Verzögerung der Rückfälle zustande. Kranke, die wöchentlich einen Anfall gehabt hatten, blieben bis zu 1 Monat fieberfrei, und wenn die Anfälle wieder auftraten, waren sie nur von kurzer Dauer.

Eine unserer Unternehmungen beschäftigte sich mit Arbeitern, von denen 80 Prozent erkrankt waren. Hier haben wir denjenigen, in deren Blute Gameten gefunden wurden, jeden 2. Tag Chinin gegeben, den übrigen, deren Erkrankung schon lange zurückdatierte, und bei denen nur Milztumor aber keine Parasiten nachzuweisen waren, jeden 3. Tag. Die Dosis betrug immer 50 cg Chininum muriaticum. Die Resultate dieser Untersuchungen waren in bezug auf die Rezidive überraschende, trotzdem die tropische Form des Parasiten die gewöhnlichste war. Die Rezidive verminderten sich wesentlich und die durch die Krankheit früher verursachten häufigen Unterbrechungen der Arbeiten fielen jetzt weg. Was uns dabei aber am meisten auffiel, war das schnelle Verschwinden der sexuellen Formen bei einer großen Zahl von Kranken. Es verschwanden sowohl die Halbmonde als auch die Sphären der benignen Tertiana. Über den Einfluß des Chinins auf die Gameten der Quartana haben wir wegen der Seltenheit dieser Fälle in unseren Gegenden keine Erfahrung.



Präventivbehandlung mit Chinin.

Die präventive Chininbehandlung ist momentan das allgemein gebräuchliche Verfahren der Malariaprophylaxis, da es, wenn die Anwendung anderer Mittel unmöglich ist, das einzige bleibt, besonders bei vorübergehendem Aufenthalt in sumpfigen Gegenden, bei Truppenmärschen, Forschungsreisen usw. Hier hat ja auch die chemische Prophylaxe einen besonderen Wert, weil die fortwährende Anwendung des Alkaloids auf die Dauer nicht vorteilhaft wäre. Da jedoch die Malaria eine Krankheit von epidemischem Typus ist, der den jeweiligen klimatischen und Ortsverhältnissen unterworfen ist, so wird selbst in sehr bevölkerten Gegenden die Anwendung des Chinins empfehlenswert sein. Man wird am besten tun, diese Maßregeln in den gefährlichen Jahreszeiten anzuwenden, um während der Ruhezeit der Epidemie eine Pause eintreten zu lassen.

In den südlichen Zonen Brasiliens erreichen die jährlichen Epidemien ihre größte Heftigkeit in der Zeit vom Dezember bis Mai; im Winter sinkt die Abendtemperatur auf ein Minimum, das der Entwicklung der Keime im Moskito schädlich ist, so daß eine beträchtliche Verminderung, ja fast ein Verschwinden der ersten Infektion eintritt. In dieser Jahreszeit kommt es zu Rezidiven, die in einigen Gegenden zu förmlichen Epidemien ausarten.

Während der 6 Monate der größten Heftigkeit der Malariaepidemie kann man ohne Sorge die Chininisierung anwenden. Wir haben dabei ausgiebig Gelegenheit gehabt, eine absolute Toleranz für das Alkaloid feststellen zu können.

Zur Präventivbehandlung haben wir drei Methoden in Anwendung gebracht:

1. Tägliche schwache Dosen (10 bis 25 ^{cg}),
2. mittlere Dosen, jeden 2. oder 3. Tag (30 bis 50 ^{cg}),
3. starke Dosen, 1- oder 2 mal wöchentlich (60 ^{cg} bis 1 ^{grm}).

Wir haben die Anwendung mittlerer Dosen vorgezogen und pflegen 50 ^{cg} Chininum muriaticum jeden 3. Tag während einer der beiden Hauptmahlzeiten zu geben.

Unsere ausgedehnten Erfahrungen haben diese Methode als absolut sicher erwiesen, wenn sie mit der nötigen Strenge und unter beständiger ärztlicher Aufsicht durchgeführt wird. Das Verhältnis der ersten Infektionen ist praktisch = Null. Bei einer unserer Untersuchungen = 1 Promille.

Auf großen Widerstand gegen die Anwendung von Chinin sind wir bei Arbeitern gestoßen. Sie hielten das Mittel bei Gesunden für vollständig überflüssig und schrieben u. a. irgendwelche organische Störungen



sofort dem Chinin zu. Trotzdem ist es uns, durch Einführung einer eisernen Disziplin, gelungen, den Widerstand zu brechen und die glänzendsten Erfolge mit unserer eben beschriebenen Methode zu erringen.

Zusammenfassender Bericht über die prophylaktischen Arbeiten.

1. Unternehmung.

Die erste systematisch durchgeführte Malariaprophylaxis in Brasilien fand an den Ufern des Flusses Itapanahum in der Nähe der Stadt Santos statt. Es handelte sich um eine Kolonne von 500 Eisenbahnarbeitern (Companie „Docas de Santos") in einer ausgedehnten, sumpfigen, unkultivierten Gegend von einer Quadratmeile Bodenfläche. Die Sterblichkeitsziffer sehr bedeutend. Die Arbeiter waren auf der Ebene in zwei Gruppen geteilt und wohnten in großen, offenen, mitten auf Sümpfen gelegenen Baracken.

Vom Dezember 1904 bis Mai 1905 wütete die Malaria mit großer Stärke. Keiner entging der Krankheit.

Im Dezember 1905 führte die Gesellschaft Docas de Santos die spezifische Malariaprophylaxe unter unserer Aufsicht ein. Bei den ersten Studien, die wir anstellten, waren mehr als 30 Prozent der Arbeiter infiziert. Der Parasit, der am häufigsten angetroffen wurde, war Plasmodium vivax, seltener fand sich Laveralia malariae, kein einziger Fall von Plasmodium malariae.

Die Wohnungen wurden von zwei Anophelesarten heimgesucht: Celia albipes und Mysomya Lutzii. Die erstere war häufiger.

Prophylaktische Maßnahmen.

Isolierung der chronisch Kranken; Radikalbehandlung der akut Erkrankten; mechanischer Schutz der Arbeiterwohnstätten; wöchentliche Schwefeldurchräucherung der Behausungen, Präventivbehandlung mit Chinin.

Ergebnisse: Das Unternehmen begann am 18. Dezember. Bis zum 1. Januar traten nur 15 Fälle frischer Infektion auf, im Januar und Februar kein frischer Fall von frischer Infektion, zwei Rezidivfälle. Bis zum 15. März keine frische Infektion, keine Rezidive.

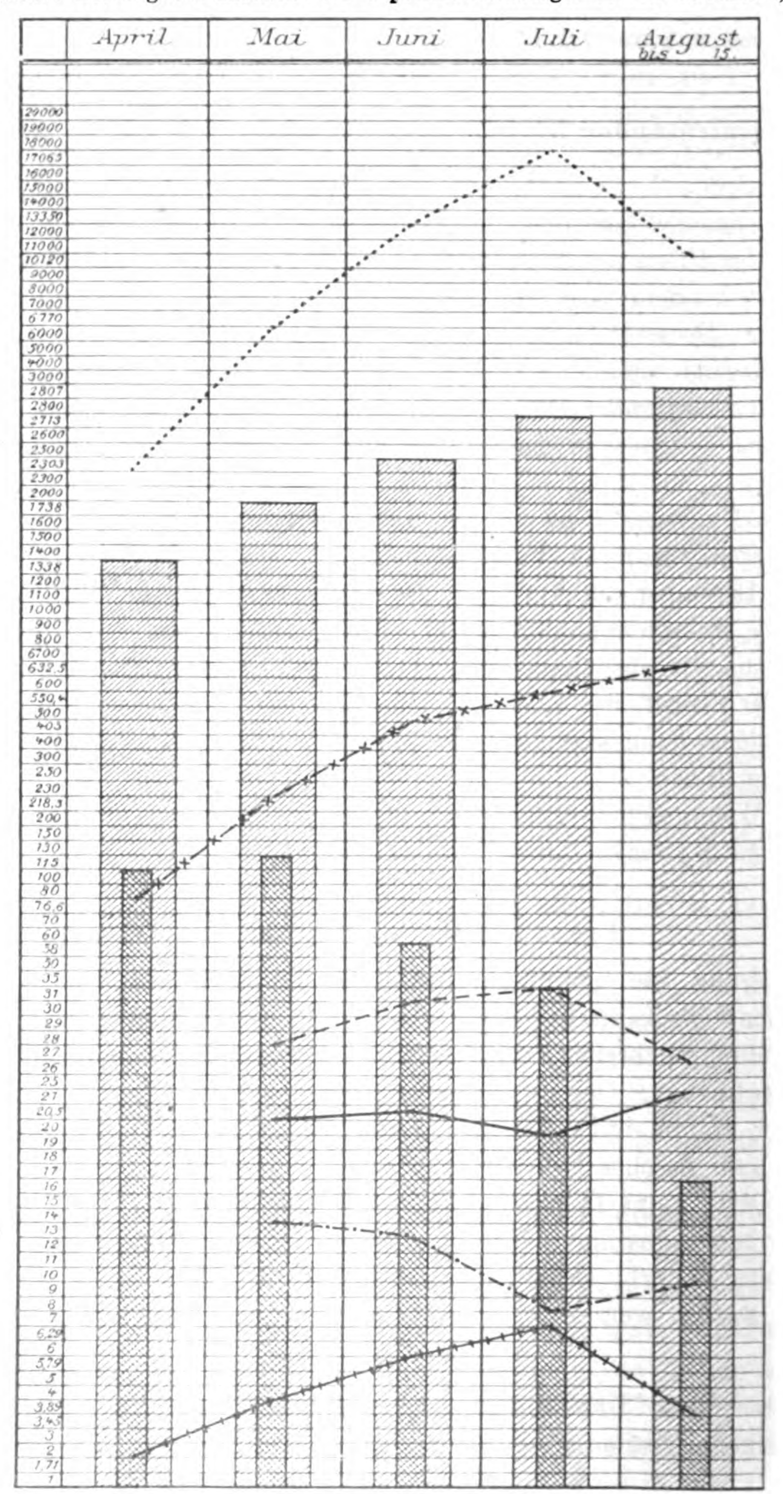
Wir haben uns nur 3 Monate in dieser Gegend aufgehalten und haben nicht weiter gehört, ob die von uns getroffenen Maßnahmen weiter beibehalten worden waren.

2. Unternehmung.

Diese zweite Unternehmung zur Malariaprophylaxis fand bei den Wasserleitungsarbeiten nach Rio de Janeiro statt, an den Ufern der Flüsse



Chininprophylaxe bei Vornahme von Kanalisationsarbeiten in einer Malariagegend.
(Unter Leitung des Instituts für experim. Pathologie in Rio de Janeiro.)



Prozentsatz der monatlichen Erkrankungsfälle.

7·47 %	6·41 %	2·51 %	1·14 %	0·561 %

Erklärung zu nebenstehender Kurve.

Anzahl der beschäftigten Arbeiter.
Malaria-Erkrankungsfälle.
——— Durchschnitts- }
------- Maximal- } Temperatur.
···· ········ Minimal- }
-×-×-×- Durchschnittlich verteilte Chininkapseln pro Tag.
·········· Totalsumme der in einem Monat verteilten Chininkapseln.
-ı-ı-ı-ı- Durchschnitt der monatlich pro Kopf verteilten Chininkapseln.

	Temperatur			Anzahl der beschäftigten Arbeiter	Verteilte Chininkapseln			Prozentsatz der monatl. Erkrankungsfälle	
	Max.	Min.	Med.		pro Monat	pro Tag	monatl. pro Kopf		
April	—	—	—	1338	2 330	*76·6*	*1·71*	*7·47* %	Kein Todesfall
Mai	27°	13°	*20°*	1738	6 770	*218·3*	*3·89*	*6·61*	
Juni	30	12	*20·5*	2303	13 350	*445·0*	*5·79*	*2·51*	
Juli	31	7	*19*	2713	17 065	*550·4*	*6·29*	*1·14*	
Aug. bis 15.	26	9	*21*	2847	10 120	*632·5*	*3·83*	*0·561*	
Summa					*49 605*				

Xerem und Mantiqueira. Die Präventivbehandlung mit Chinin wurde von Anfang an bei annähernd 1000 Arbeitern eingeschlagen, das Chinin wurde in Kapseln von 50 cg Chinin muriaticum jeden 3. Tag verabreicht. Die Arbeiter hatten sich unter Androhung sofortiger Entlassung verpflichtet, sich den Anordnungen zu unterwerfen.

Die an akuter Malaria Leidenden, wurden in Krankenabteilungen behandelt, die vor dem Eindringen der Mücken geschützt waren, genau nach den Vorschriften von Mense.

Bei diesem Unternehmen, das seit März 1907 im Gange ist, ist die Chininbehandlung mit aller Strenge ununterbrochen durchgeführt worden, die erhaltenen Resultate waren die besten, da das Verhältnis der Erstinfektion weniger als 1 Promille betrug.

Um sich ein Bild von dem Erfolge dieser Prophylaxe machen zu können, muß man sich vergegenwärtigen, daß in dieser Gegend, abgesehen von der außerordentlich großen Zahl von Epidemien, noch vorhergegangene Epidemien mit recht beträchtlicher Sterblichkeitsziffer unter den Arbeitern gewütet hatten, die Jahre vorher hier bei einem Eisenbahnbau beschäftigt gewesen waren.

Am häufigsten wurde hier die Laverania malariae angetroffen, weniger das Plasmodium vivax, außerordentlich selten Plasmodium malariae. Die Anophelesarten waren folgende:

1. Cellia argyrotarsis.
2. Cellia albipes.
3. Arribalzagaia maculipes
4. Myzorhynchella Lutzii
5. Myzorhynchella parva.
6. Myzomyia Lutzii und
7. Cyclolepdopteron medio-punctatum.

Die beiden letzteren waren sehr selten.

3. Unternehmung.

Diese tritt jetzt bei der Verlängerung einer Eisenbahn (Estrada de Ferro Central do Brazil) an den Ufern des Flusses „Rio das Velhas" in Tätigkeit.

Begonnen wurde sie vor 2 Monaten und beschäftigte sich bis jetzt mit der Prophylaxis auf chemischem Wege, da es sich bei fast allen Arbeitern um bereits infizierte handelte.

In der letzten Epidemiezeit vom Dezember bis Mai wütete in jener Gegend eine starke Epidemie, welche wegen Mangel prophylaktischer Maßregeln beträchtliche Spuren hinterließ.

Anfang Juni begaben wir uns erst dorthin, um die Epidemie zu studieren und die nötige Vorsorge zu treffen. Wir trafen mehr als 80 Proz. Infizierte. Die Infektion in der Mehrzahl der Fälle durch Laverania malariae.

Die Fälle frischer Infektion waren wegen der in dieser Jahreszeit bereits niedrigen Nachttemperatur selten, dennoch bestand noch eine große Rezidivepidemie. Bei einer Abteilung von 400 Arbeitern kamen täglich 10 bis 15 Fälle vor.

Wir führten gleich die Chininprophylaxis bei allen Arbeitern ein. mit Dosen von 50 ^{cg} einen Tag um den anderen, und behandelten energisch alle Fälle akuter Erkrankung. In der Tat sind jetzt die Rezidivfälle beträchtlich zurückgegangen, und bei den chronisch Kranken beginnt die Anwesenheit von Gameten selten zu werden.

Dieses Unternehmen, das sich sozusagen noch im Anfangsstadium befindet, wird noch fortgesetzt werden, es ist daher vor der Hand noch unmöglich, aus ihm definitive Schlüsse zu ziehen; wir werden sie jedoch später veröffentlichen.

Bei allen diesen Unternehmungen stand uns stets in liebenswürdigster Weise unser hochverehrter Chef, Hr. Dr. Oswaldo Cruz, Direktor des brasilianischen Gesundheitsamtes, mit Rat und Tat zur Seite.



[Aus dem königl. Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.]
(Direktor: Geh. Obermed.-Rat Dr. Gaffky.)
(Abteilungs-Vorsteher: Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Frosch.)

Über Beziehungen der Staphylokokken und Streptokokken zu den Gallenwegen.

Von

Dr. **Josef Koch,**
Assistenten am Institut.

(Hierzu Taf. VII.)

In der letzten Zeit mehren sich die Arbeiten, die den Anteil der verschiedenen Bakterien an der Ätiologie der chronischen Erkrankungen der Gallenwege, an der Entstehung der Gallensteine, dem Ausfall des Cholestearins in der Galle und die Bedeutung des letzteren für die Pathogenese der Gallensteine festzustellen suchen. Ich verweise hier auf die Publikationen von Kramer, Lichtwitz, Bacmeister, Exner und Heyrowsky. Besonders aber hat Forster in seinem auf der Naturforscherversammlung zu Dresden 1908 gehaltenen Referat auf die ätiologische Rolle des Typhus- und Paratyphusbacillus für die Pathogenese der Cholelithiasis aufmerksam gemacht.

Man darf Bedenken tragen, die ursächliche Rolle gerade dieser letzteren Bakterien für die Ätiologie der chronischen Erkrankungen der Gallenwege einseitig zu betonen. Denn nehmen wir an, daß die Bakterien der Typhusgruppe in der Tat so vorwiegend bei der Genese der Gallensteine in Betracht kommen, so ist damit gesagt, daß erstens ein großer Prozentsatz der Menschheit einmal an einer typhösen Infektion gelitten hat, zweitens, daß diese Erkrankung bei den meisten symptomlos verlaufen sein muß und drittens müßten hauptsächlich in den Gegenden Gallenstein-Erkrankungen häufiger auftreten, wo der Typhus endemisch ist.



Hält man an der Entstehung der chronischen Erkrankungen der Gallenwege durch Bakterien überhaupt und ihrer Bedeutung für die Ursache der Gallensteine fest, dann kommen neben dem Typhusbacillus wohl noch andere Mikroorganismen in Frage.

Als Ursache des sogen. steinbildenden Katarrhs der Gallenblase werden nach dem übereinstimmenden Urteile der verschiedenen Untersucher (Naunyn, Ehret und Stolz, Miyake, Mignot) Bacterium coli, typhi, Staphylokokken und Streptokokken bezeichnet. Ich habe mich bei meinen Studien über das Verhalten der in die Blutbahn der Versuchstiere injizierten Staphylokokken auch mit der Frage der Ausscheidung dieser Bakterien durch die Galle und den Urin und deren Folgen für die ausscheidenden Organe beschäftigen müssen. An das systematische Studium der Eliminierung der Staphylokokken aus dem Organismus durch die Galle bin ich vor allem auf Grund der Beobachtung gegangen, daß ich die ins Blut injizierten Kokken sehr häufig im Inhalt der Gallenblase wiederfand. Die weiter unten beschriebenen pathologischen Veränderungen durch die in der Gallenblase vegetierenden Staphylokokken ließen mich vermuten, daß zwischen den Traubenkokken, der Leber und den Gallengängen viel innigere Beziehungen bestehen, wie man bisher angenommen hat. Als die Versuche mit Staphylokokken bereits abgeschlossen waren, habe ich auch vergleichende mit Streptokokken angestellt.

In den folgenden Ausführungen habe ich daher versucht, die Beziehungen der gewöhnlichen Eiterkokken zu den Gallenwegen und ihre Bedeutung für die Pathologie derselben festzustellen.

Über die prinzipiell wichtige Frage der Ausscheidung der Bakterien überhaupt wissen wir noch verhältnismäßig wenig.

Die ersten Versuche über Ausscheidung von Bakterien aus dem Blut durch die Leber mit der Galle stammen wohl von Fütterer. In einer Arbeit „Untersuchungen über Typhus abdominalis" berichtet er im Jahre 1888, daß öfter wiederholte Versuche ihm gezeigt hätten, daß Mikroorganismen verhältnismäßig leicht die Leber passieren. Um über diese Frage Auskunft zu erlangen, benutzte Fütterer den Bacillus pyocyaneus, der sich seiner Ansicht nach wegen seiner leichten Nachweisbarkeit gut für solche Versuche eignet. Er spritzte Kaninchen, denen zwei Rippenknorpel im linken Sternalrande reseziert worden waren, und bei denen er den Herzbeutel eröffnet hatte, eine in steriler physiologischer Kochsalzlösung verteilte Reinkultur vom Bacillus pyocyaneus in den linken Ventrikel, und es ist ihm dann stets gelungen, das Bacterium durch Züchtung in der Galle nachzuweisen, wenn mindestens $1^1/_2$ Stunde seit der Einspritzung verflossen war.



Die Galle scheint nach Fütterer keine in Frage kommende antiparasitäre Wirkung zu haben, und es ist eine Ausscheidung von Mikroorganismen durch die Leber und mit der Galle sicher nicht als eine wirkliche Eliminierung aus dem Körper anzusehen, sondern die ausgeschiedenen pathogenen Pilze werden im Darm unter sonst günstigen Umständen wohl noch imstande sein, die ihnen zukommenden pathogenen Wirkungen zu äußern. In einer zweiten Arbeit hat Fütterer die Frage, „Wie bald gelangen Bakterien, welche in die Portalvene eingedrungen sind, in den großen Kreislauf, und wann beginnt ihre Ausscheidung durch die Leber und die Nieren?" dahin beantwortet: „Man kann es als feststehend betrachten, daß Mikroorganismen, welche mit dem Portalvenenblute zur Leber gelangen, diese ohne Widerstand passieren und in weniger als einer Minute den großen Kreislauf überschwemmen. Die normale Leber ist also für Mikroorganismen auf diesem Wege leicht durchgängig. Die in den großen Kreislauf eingedrungenen Keime werden nach Ablauf weniger Minuten durch Leber und Gallengänge und durch die Nieren ausgeschieden."

Nach Fütterer werden in den ersten Minuten nach einer Infektion ungeheure Massen von Bakterien ausgeschieden. Nur wenn die Massen übergroß sind und die Organfilter verstopfen, oder wenn sogenannte prädisponierende Verhältnisse existieren, dann findet eine Lokalisation statt.

Pernice und Scagliosi benutzten als Versuchstiere Hündinnen, Meerschweinchen und weiße Mäuse, „je nachdem die Bakterien bei den einen oder bei den anderen besser haften". Die Bakterien wurden meistens unter die Haut des Rückens, teils auch direkt in die Blutbahn gebracht. Sie experimentierten mit fünf Arten von Mikroorganismen: mit dem Staphylococcus aureus, Micrococcus prodigiosus, Bacillus anthracis, Bacillus pyocyaneus und Bacillus subtilis, deren Bouillonkulturen immer in derselben Menge mit einer Pravazspritze den Tieren injiziert wurden. Aus ihren Versuchen ergaben sich folgende Schlußfolgerungen:

Die obengenannten Bakterien gelangen durch viele Wege aus dem Organismus nach außen, nachdem man Reinkulturen den Tieren eingespritzt hat. Die Ausscheidung des Staphylococcus aureus durch den Harn beginnt während des Tierlebens nach 4 Stunden von der Impfung an. In der Leiche gelingt der Nachweis der Anwesenheit des Traubencoccus im Harn, in der Nasen-, Bauchfell- und Brustfelltranssudatflüssigkeit und in der Galle. Nachdem Pernice und Scagliosi die Tatsache der Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Galle kurz konstatiert haben, beziehen sich ihre weiteren Ausführungen hauptsächlich auf die Ausscheidung der Bakterien durch die Nieren, von denen sie annehmen, daß Veränderungen schon vor dem Übergang der Mikroorganismen in den Harn entstehen. Die pathologischen Veränderungen bestehen aus



örtlichen starken Kreislaufstörungen des Blutes und degenerativen Zuständen der Nierenepithelien. Diese Verhältnisse bereiten nach der Ansicht der Autoren den Weg für den ungehinderten Ausgang der Bazillen vor.

Auch Sherrington glaubt, da die Bakterien erst gegen Ende des Krankheitsprozesses austreten, daß die Stoffwechselprodukte pathogener Mikroben bei längerer Einwirkung auf die absondernden Membranen diese für die Keime durchgängig machen. Er injizierte Tieren subkutan oder intravenös Reinkulturen von Milzbrand, Staphylokokken, Pyocyaneus usw. Nach verschieden langer Zeit wurden die Tiere getötet und dann Urin und Galle untersucht. In 49 Gallenuntersuchungen hatte er 18 positive Befunde. Urin und Galle können ganz frei von Bakterien sein, während das Blut dieselben in großer Menge enthält. Von pathogenen Bakterien gehen Milzbrand, Bacillus murisepticus, pyocyaneus, der Pneumoniecoccus und Rotzbacillus in den Urin, die vier ersten auch in die Galle über. Häufig, aber nicht immer, findet sich Blut oder koagulierbares Eiweiß in den Sekreten, ein Zeichen, daß an den sezernierenden Membranen schwere pathologische Prozesse sich abspielen. Jedenfalls findet nach der Ansicht Sherringtons eine regelmäßige Ausscheidung durch die Sekrete nicht statt.

Den entgegengesetzten Standpunkt vertreten Biedl und Kraus. Um den experimentellen Beweis dafür zu erbringen, ob die Nieren im anscheinend normalen Zustande Mikroorganismen durchtreten lassen oder nicht, haben Biedl und Kraus bei ihren Versuchen über die Ausscheidung das zeitliche Moment besonders berücksichtigen wollen. Sie glaubten, den Beweis dann erbracht zu haben, „wenn es gelingt, die ins Blut eingeführten Mikroorganismen innerhalb einer solchen Zeit nach der Infektion im Harn nachzuweisen, welche erfahrungsgemäß zur Bildung pathologischer Veränderungen in den Nieren nicht hinreicht".

Die sehr interessanten Versuche wurden an Hunden und Kaninchen angestellt, deren Urin durch Sondierung beider Ureteren nach voraufgegangener Laparatomie gewonnen wurde.

Ich kann hier auf die bemerkenswerten Ergebnisse der Ausscheidung durch die Nieren nicht näher eingehen und muß mich auf die unten wiedergegebenen Schlußsätze der Arbeit beschränken.

In einer zweiten Arbeit haben die Autoren ihre Untersuchungen auch auf die Eliminierung der ins Blut injizierten Bakterien durch die Leber und Galle ausgedehnt.

Bei Hunden wurde die Gallenblase unmittelbar nach Tötung der Tiere steril eröffnet, ihr Inhalt auf Nährböden verimpft. Bei vier Versuchen hatten sie zweimal positive Befunde nach 1 Stunde 40 Minuten

und nach $2^1/_2$ Stunden nach der Injektion, während die anderen zwei Fälle nach ungefähr derselben Zeit negativ ausfielen.

Diese Methode der Untersuchung konnte aber zur Entscheidung der Frage nicht hinreichen, da hierbei jeder Anhalt über den Zeitpunkt fehlt, in welchem die Ausscheidung beginnt.

Der Zeitraum, der von der Injektion der Mikroorganismen in die Blutbahn bis zu ihrem ersten Erscheinen in den Drüsensekreten vergeht, erschien ihnen aber von maßgebender Bedeutung für die Beurteilung der Frage, ob die Ausscheidung im Rahmen der physiologischen Funktion des Organs erfolgt. Biedl und Kraus haben den Versuch daher so abgeändert, daß frisch sezernierte Galle und Speicheltropfen direkt in Nährböden aufgefangen werden konnten.

Zu diesem Zweck haben sie dem lebenden Tiere nach Unterbindung des Cysticus eine sterilisierte Metallkanüle in den Ductus choledochus eingebunden, ebenso in den Ausführungsgang der Glandula submaxillaris. Bezüglich der Galle ergab sich, daß aus drei Versuchen positive Befunde erhoben werden konnten. Der früheste Zeitpunkt der Ausscheidung war 13 Minuten nach der Injektion, im zweiten Falle 20 und im dritten 35 Minuten. Die Ausscheidung der Mikroorganismen war nahezu kontinuierlich während der $1^1/_2$ bis 2 Stunden Dauer der Versuche.

In einer dritten Arbeit „Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe", die hauptsächlich sich mit einer Kritik der Arbeit Cottons beschäftigt, stellen Biedl und Kraus folgende Sätze auf:

„Für die wirkliche Ausscheidung ist in erster Reihe das Verhalten des infizierten Körpers bzw. seiner sezernierenden Organe maßgebend. Bezüglich dieses Faktors wissen wir, daß

1. die normale unveränderte Gefäßwand von im Blute kreisenden Mikroorganismen auf dem Wege der Diapedese passiert werden kann,

2. daß auch das intakte Gewebe der Passage kein Hindernis entgegengestellt, daß aber

3. die Elimination der Organismen dennoch im wesentlichen an den Bau und die spezifische Leistung der betreffenden Drüsen geknüpft ist.

In diesem Sinne ist das Erscheinen der Mikroorganismen in den Drüsensekreten als wirkliche physiologische Ausscheidung zu betrachten!

Drüsige Organe, bei welchen das Vorkommen einer solchen Ausscheidung nachgewiesen wurde, sind Niere und Leber, während Speichel-(Schleim)drüsen und Pankreas de norma keine Mikroorganismen ausscheiden."

Auch von der Arbeit Cottons soll hier nur das berücksichtigt werden, was die Versuche über die Ausscheidung der Bakterien durch die Leber und Gallenwege ergaben.



Cotton hat ausschließlich mit Kaninchen experimentiert, denen er wechselnde Quantitäten von Aufschwemmungen von Agarkulturen von Anthrax, Bacillus subtilis, Pneumococcus und Staphylococcus aureus in die Ohrvene injizierte. Entweder tötete er nach verschieden langer Zeit die Tiere, oder es wurden die Befunde nach dem natürlichen Tode erhoben. Dabei stellte es sich bei der 14 Versuche umfassenden ersten Versuchsreihe mit Anthraxbazillen heraus, daß die Gallenbefunde in allen Fällen negativ waren; in 11 Fällen war das Blut steril. Die histologische Untersuchung der Organe konnte weder Veränderungen seitens der Leber noch der Gallengänge nachweisen; nur in einem Fall war in einem Gallengang ein einziger Milzbrandbacillus zu sehen, während in den meisten anderen Fällen in den Kapillaren Bazillen oder Reste derselben nachgewiesen werden konnten.

Aus diesen Versuchen folgert Cotton, daß Blut und Galle für Anthraxbazillen außerordentlich bakterizid wirken, daß die Bazillen aber höchstens als beschädigte Reste einmal in die Galle hineingeraten können.

Ebenso ergaben drei Versuche mit Bacillus subtilis nach 7, 20 und $7^1/_2$ stündiger Dauer sowohl für Blut, Galle und Urin negative Ergebnisse, so daß Cotton auch für diese Bakterienart die bakterizide Wirkung der Galle konstatiert. Der Pneumococcus verhielt sich ähnlich.

Bemerkenswerter sind die Ergebnisse der vierten Versuchsreihe mit 32 Versuchen mit Staphylokokken. Hier konnte er bei den Versuchen, die sich mit Versuchsmengen von 0·2 Öse bis 9 ccm in einem Zeitraum von 5 Minuten bis 44 Stunden bzw. $8^1/_2$ Tagen abspielten, 16 mal die Kokken in der Galle feststellen, während sie 16 mal fehlten. Bei zwei Fällen war die Galle schon nach 10 Minuten staphylokokkenhaltig; in neun Versuchen von $7^1/_4$ bis 27 stündiger Dauer war nur 2 mal je eine Kolonie, bei 28 bis 44 stündiger Dauer hingegen immer zahlreiche Kolonien vorhanden.

Cotton folgert aus seinen Versuchen, daß die Ausscheidung des Staphylococcus durch die Galle überhaupt eine sehr geringe sei und eine stärkere Ausscheidung nur nach ziemlich langer Zeit nach der Injektion stattfindet, ferner daß gewisse Bakterien, wenn sie in großer Menge im Blute vorhanden, ohne vorausgegangene pathologische Veränderungen der Leber und Gallengänge durch die Galle eliminiert werden können.

Im Gegensatz zu der Mehrzahl der bisher erwähnten Untersucher hat Pawlowsky die Ausscheidung der Bakterien durch Galle und Harn nicht nach der Injektion von Bakterien in die Blutbahn, sondern in das subkutane Zellgewebe studiert.

Aus seinen Experimenten ergab sich, daß nach Einführung von 0·5 ccm Staphylococcus aureus in das subkutane Zellgewebe die Mikroben



schon nach $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 4 usw. bis 24 Stunden und sogar 3 Tagen in die Galle und den Urin übergehen, und zwar in letzteren in größeren Quantitäten als in die Galle. Diese Experimente beweisen, daß bei subkutaner Injektion eine energische Aussonderung der pyogenen Kokken aus dem Organismus durch die Nieren und die Leber erfolgt. Die Schnelligkeit, mit der sich die Mikroben im Organismus verbreiten, spricht gegen die Bildung lokaler Infektionsherde, gegen die Verletzung der Membranen, gegen die Blutungen und gegen die Ansicht Metschnikoffs, nach welcher die Kokken von Phagozyten in die Organe getragen werden, Pawlowsky nimmt bei einer ganzen Reihe von Infektionen, besonders den pyogenen, während der ersten Inkubationsperiode eine primäre Aussonderung, ein frühes Eliminationsstadium an.

„Die Nieren und die Leber erscheinen außer ihrer physiologischen Funktion vom Standpunkte des Pathologen aus auch hier als Aussonderungsorgane der Mikroben aus dem Organismus. Sie spielen in der Pathologie die Rolle der ersten Neutralisatoren und Filter für die Gifte und die lebenden Krankheitserreger, indem sie die letzteren aus dem Organismus entfernen, und zwar häufig in sehr großen Quantitäten und in sehr kurzer Zeit. Je schwächer die Infektion und je resistenter der Organismus, um so mehr Mikroben werden aus ihm durch die genannten Organe entfernt, und um so schneller wird er von der Infektion befreit.“

Zum Schluß der Literaturübersicht erwähne ich noch die bemerkenswerten experimentellen Untersuchungen Doerrs über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase. Doerr hat Versuche von Backstein und Welch, die 1891 bei einigen intravenös mit Typhusbazillen injizierten Kaninchen bis zu 128 Tagen nach der Injektion die Bazillen in der Galle gefunden haben, während alle anderen Organe steril waren, nachgeprüft. Aus seinen Versuchen ergab sich, daß lebende Typhusbazillen wirklich in der Gallenblase auftreten, und zwar ausschließlich nach Einbringung in die Blutbahn. Um über den Weg, den die Bazillen vom Blute aus einschlagen, um in das Innere der Blase zu gelangen, ins Klare zu kommen, hat Doerr bei zahlreichen Tieren teils den Ductus choledochus, teils den Ductus cysticus unterbunden und nach 3 bis 5 Tagen $^1/_2$ bis 1 Öse frischer Typhusagarkultur intravenös injiziert. Während bei den Tieren mit unterbundenem Cysticus die Galle steril war, enthielt die Galle der Tiere mit unterbundenem Choledochus zahllose Typhusbazillen. Nach Doerr kann es danach als gesichert gelten, daß die injizierten Bakterien durch die Leber in das Gallensekret übertreten und mit der Galle in die Gallenblase gelangen. Daher verhindert die Unterbindung des Ductus cysticus, nicht aber die des Ductus choledochus die Invasion. Ferner konnte Doerr bei stomachaler Einverleibung nie einen Übertritt



von Typhuskeimen in die Galle nachweisen. Sonst konnte er die Resultate Backsteins und Welchs über das Fortwuchern von Typhusbazillen vollkommen bestätigen. Bei den Versuchstieren fand er noch bis zu 120 Tagen reichlich Typhusbazillen in der Gallenblase.

Bevor ich auf meine eigenen Versuche der in die Blutbahn der Versuchstiere injizierten Staphylokokken eingehe, ist es nötig, einige allgemeine Bemerkungen über die Ausscheidung der Bakterien überhaupt vorauszuschicken.

Wer kritisch die Ergebnisse der besprochenen Arbeiten mustert, dem fallen die verschiedenen sich direkt widersprechenden Ansichten der einzelnen Untersucher auf. Während die einen (Fütterer, Biedl und Kraus, Pawlowsky) in der Elimination der Bakterien durch Leber und Nieren ein wichtiges Mittel im Kampfe gegen die in die Blutbahn des Organismus eingedrungenen Mikroorganismen erblicken und teilweise direkt von einer physiologischen Ausscheidung sprechen, fällt nach der Meinung anderer (Pernice und Scagliosi, Sherrington, Cotton) der Ausscheidung nur eine untergeordnete Rolle zu und findet nur auf pathologischem Wege unter Läsion der betreffenden Organe statt.

Es ist nicht meine Absicht, auf die Streitfrage, ob es eine physiologische Ausscheidung überhaupt gibt, hier näher einzugehen. Soviel steht jedenfalls nach den Versuchen von Biedl und Kraus fest, daß verschiedene Mikroorganismen schon kurze Zeit nach der Injektion sich in der Galle und im Urin vorfinden, und daß von einer ernsteren Gewebsbeschädigung wegen der Kürze der Zeit, in der die Mikroorganismen in den Sekreten der Galle und Urin erscheinen, keine Rede sein kann. Es ist auch bisher mit den uns zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden nicht möglich gewesen, irgend welche Gewebsalterationen in diesen frühen Stadien an den ausscheidenden Organen festzustellen. Wenn dies wegen der Unvollkommenheit der Methoden aber auch noch nicht bisher gelungen ist, so bleibt doch immerhin die Möglichkeit molekulärer Gewebsläsionen durch die eingeführten Bakterien, die Möglichkeit der chemisch schädigenden Wirkung der im Körper erzeugten Toxine auf das sezernierende Parenchym der Drüsen bestehen.

Biedl und Kraus, die hauptsächlich für die physiologische Ausscheidung der in die Blutbahn eingedrungenen Mikroorganismen eingetreten sind, legen besonderes Gewicht auf den Umstand, daß sie bei ihren Versuchen die Bakterien im blut- und eiweißfreien Sekret, z. B. im Urin, nachweisen konnten, eine Tatsache, die nach ihrer Meinung für die Annahme der physiologischen Ausscheidung von größter Bedeutung sei. Ich kann dieses Argument als beweiskräftig nicht anerkennen. Wenn ich den Urin von Kaninchen, die 24 Stunden nach der Injektion virulenter



Staphylokokken an schwerer Vergiftung eingegangen waren, untersuchte, so fand ich im Urin oft gar kein, oft nur Spuren von Eiweiß, trotzdem ich durch die histologische Untersuchung der Nierenrinde die schwerste Nekrose der Epithelien des sezernierenden Parenchyms wie bei einer akuten Vergiftung nachweisen konnte. Neben der Anwesenheit der Kokken im Urin bestand also hier ein schwerer pathologischer Zustand der absondernden Drüse, ohne daß dieser Zustand durch Übergang von Eiweiß in die Erscheinung trat. Auch Lenhartz betont, daß aus dem Ausbleiben der Albuminurie nicht darauf geschlossen werden könne, daß das Nierengewebe unbeschädigt geblieben ist. In der menschlichen Pathologie sei es vielmehr sichergestellt, daß auch bei fehlender Albuminurie eine schwere Nephritis bestehen kann.

Beim Studium der Versuche, die von den Untersuchern zur Klärung der Frage, ob eine Elimination aus dem Blute stattfindet, angestellt sind, ist es nicht schwer, die Gründe und Ursachen der verschiedenen Resultate aufzuklären.

Als ausschlaggebendes Moment kommt in erster Linie die Wahl des betreffenden Bacteriums für die Versuche in Betracht. Ebenso verschieden wie die Eingangspforte und die pathogene Wirkung der Mikroorganismen im Körper, sind auch die Wege, die ein Bacterium geht und ebenso verschieden gestalten sich auch die Kräfte und Hilfsmittel, die der Organismus aufwendet, um sich der Infektion zu erwehren.

Es ist deshalb nicht richtig, aus dem Verhalten des Milzbrand-, des Typhusbacillus, des Bacterium coli und der Staphylokokken innerhalb der Blutbahn allgemeine Schlüsse auf das Verhalten der Bakterien überhaupt zu ziehen und die generelle Behauptung aufzustellen, daß die in die Blutbahn injizierten Mikroorganismen ohne Unterschied durch Galle und Urin ausgeschieden werden, wie die meisten Untersucher es getan haben. Auch hier schematisiert die Natur nicht, und der Weg der Eliminierung aus dem Körper wird für jedes Bacterium sich wahrscheinlich verschieden gestalten.

So haben die Ergebnisse der neueren Arbeiten gezeigt, daß die Bazillen der Typhus- und Paratyphusgruppe hauptsächlich durch die Leber- und Gallengänge sowie durch den Urin aus dem Blute ausgeschieden werden. Die regelmäßige Anwesenheit des Typhusbacillus in der Gallenblase konnten Fraenkel und Krause in allen Stadien der Erkrankung kulturell erhärten. Ein ganz entgegengesetztes Verhalten zeigten aber die Fälle von Pneumonia fibrinosa. Hier gelang es Fraenkel und Krause nicht ein einziges Mal, den Diplococcus lanceolatus in der Galle aufzufinden. Wie ich später zeigen werde, bilden die Leber und die Niere Wege, um ins Blut eingedrungene Staphylokokken zu entfernen. Dagegen habe ich



nachweisen können, daß Streptokokken sich ganz entgegengesetzt verhalten. Spritzt man Kaninchen Streptokokken ins Blut, so wird man sie nur selten in der Galle oder im Urin wiederfinden, während sie im Blute sich üppig vermehren können.

Weiter kommt aber nicht nur die Wahl des Bacteriums bei der Ausscheidung in Betracht, sondern auch die Menge der ins Blut eingeführten Keime, ihre Virulenz und der Ort der Applikation.

Ich brauche wohl nicht näher zu erörtern, daß die Versuche verschieden ausfallen werden, je nachdem man 1 Öse oder 10 ccm einer virulenten oder fast avirulenten Staphylokokkenkultur einem Versuchstiere injiziert, ferner ob man sie subkutan oder intravenös dem Versuchstiere beibringt. Die Eliminierung der Bakterien ist keineswegs ein mechanischer Vorgang, es spielen sicherlich noch zahlreiche unbekannte lebendige Kräfte im Organismus bei der Ausscheidung mit. Es ist klar, daß verschieden angestellte Versuche auch zu ganz verschiedenen Resultaten führen müssen, so daß man begreifen kann, wie der eine Untersucher die Leber und Gallengänge als ein geradezu klassisches Eliminationsorgan für die in das Blut eingedrungenen Bakterien bezeichnet, während der andere behauptet, daß eine Ausscheidung überhaupt nicht oder nur spärlich stattfindet.

Was meine Versuche anbetrifft, so zerfallen sie in drei große Gruppen.

Die erste Gruppe umfaßt Versuchsreihen, die hauptsächlich den Zweck hatten, die Zeit der Ausscheidung und den Einfluß verschiedener Mengen der injizierten Kulturen bei der Eliminierung festzustellen (s. Tabelle I).

In der zweiten Gruppe habe ich menschenpathogene Staphylokokken injiziert, die teils frischen Krankheitsherden entstammten, teils solche, die schon länger fortgezüchtet waren (s. Tabelle II).

Bei der dritten Gruppe wurden pyogene Kokken verwendet, die von der Oberfläche des menschlichen Körpers (Haut, Schleimhaut, Haare) mittels der von mir angegebenen Methode der Differenzierung durch die Blutagarplatte gewonnen wurden (s. Tabelle III).

Sämtliche Stämme sind auf die konstanten Eigenschaften echter pyogener Staphylokokken, auf Hämolysinbildung und Agglutination, geprüft worden. Während die Giftproduktion der saprophytischen pyogenen Kokken in weiten Grenzen schwankt, und nur selten die Höhe der aus menschlichen Krankheitsherden gezüchteten Eiterkokken erreicht, ist die Hämolysinproduktion der letzteren durchweg eine bedeutende und ziemlich konstante. Dem Grade der Toxinbildung parallel läuft auch, wie ich nachweisen konnte, im allgemeinen ihre pathogene Wirkung im Tierkörper, so daß zu den Versuchen mit den von der Oberfläche des menschlichen Körpers stammenden pyogenen Kokken ganz andere Mengen nötig waren, wie bei frischen aus menschlichen Krankheitsherden gezüchteten Stämmen.

Bei diesen genügt in der Regel $^1/_3$ bis $^1/_2$ Öse einer 24 stündigen Agarkultur, um die Versuchstiere innerhalb 24 bis 48 Stunden bzw. bis 8 Tagen zu töten. Das Arbeiten mit konstanten Mengen ist aus verschiedenen Gründen dringend geboten. Denn erstens erzeugen wir mit den oben angegebenen Mengen dieselben Krankheitsbilder, wie sie der Staphylococcus im menschlichen Organismus hervorzurufen pflegt, und zweitens dürfen wir bei der Injektion mit denselben Versuchsmengen in die Blutbahn auch am ehesten dieselben Befunde hinsichtlich der Eliminierung der Mikroorganismen durch die betreffenden Drüsen erwarten. Mein Hauptaugenmerk war deshalb in erster Linie darauf gerichtet, den natürlichen Vorgang einer Infektion möglichst nachzuahmen oder ihm doch möglichst nahezukommen.

In diesem Punkte weichen andere Untersucher wie Biedl und Kraus, Cotton von meinen Versuchen ganz erheblich ab. Bei Cotton schwankte die Versuchsmenge zwischen 0·2 bis 9 ccm Aufschwemmung von einer virulenten Staphylokokkenkultur. Es ist ohne weiteres verständlich, daß die pathogene Wirkung der injizierten Kokken, der Verlauf der Infektion, wie die vom Körper aufgewendeten Schutzmaßregeln grundverschieden ausfallen mußten, je nachdem das Versuchstier durch eine Überschwemmung von virulenten Staphylokokken mit ihren Toxinen akut an Sepsis starb oder das Tier innerhalb 8 Tage langsam an der Infektion zugrunde ging, nachdem seine bakteriziden Kräfte versagt hatten.

Auch darin bin ich dem natürlichen Vorgang gefolgt, daß ich bei den meisten Versuchen der Tabelle II und III den Verlauf der Infektion abgewartet habe. Es war mir ja weniger darum zu tun, die Schnelligkeit der Ausscheidung der Staphylokokken durch die Leber und Galle aus dem Blute zu konstatieren, als vielmehr die Bedingungen und den natürlichen Verlauf der Eliminierung kennen zu lernen und festzustellen, ob es sich um einen Vorgang handelte, der für den Organismus von irgend welcher Bedeutung war.

Noch ein Punkt bedarf einiger Worte, nämlich die Wahl des für den Staphylococcus als auch für den Prozeß der Ausscheidung geeignetsten Versuchstieres. In dem Kaninchen besitzen wir nach den Angaben von Neisser und Lipstein sowie meinen Untersuchungen ein ausgezeichnetes Objekt für derartige Versuche. Mit Ausnahme der Erkrankungen der äußeren Haut, wie Furunkel, Karbunkel, können wir mit dem Staphylococcus alle Erkrankungen, wie sie beim Menschen vorkommen, erzeugen. Nach meinen später zu veröffentlichenden sehr zahlreichen Versuchen am Kaninchen über die Entstehung der eitrigen Nephritis herrscht eine fast geradezu vollkommene Übereinstimmung sowohl in bakteriologischer als auch in pathologisch-anatomischer Hinsicht.



Das Material wurde stets in die Ohrrandvene mit steriler Spritze injiziert. Die der Infektion erlegenen Tiere kamen entweder sofort zur Sektion oder nachdem sie einige Stunden auf Eis konserviert waren. Die Galle und der Urin der Versuchstiere der Tabellen II und III wurden teils mit steriler Spritze, teils mit einer großen Öse auf die gebräuchlichen Nährböden gebracht.

Tabelle I.

Versuche mit intravenöser Injektion eines avirulenten saprophytischen Staphylococcus aureus von der Haut. Prüfung auf Hämolysinbildung und Agglutination positiv. Versuchstier: Kaninchen mit dem Durchschnittsgewicht von 1200 bis 1500 grm. Sämtliche Tiere getötet!

Lfde. Nr.	Zeitdauer zwischen Injektion und Tod des Tieres	Ergebnisse der Untersuchung [1] [2]				
		des Blutes	der Galle	der Leber	des Urins	der Niere
	Gruppe I. Menge der Injektion 2 ccm Bouillonkultur (1tägig).					
1	1/2 Stunde	steril	steril	—	steril	—
2	1 "	"	"	—	"	—
3	2 Stunden	"	"	—	"	—
4	3 "	"	"	—	"	—
	Gruppe II. Menge der Injektion 3 ccm Bouillonkultur (1tägig).					
5	4 Stunden	1 Kolon.	0	80—90 Kolon.	0	2 Kolonien
6	5 "	1 "	0	20 "	0	1 "
7	6 "	3 "	1 Kolonie	60—80 "	0	0 "
8	7 "	2 "	0	30—40 "	0	0 "
9	8 "	0 "	0	10 "	0	0 "
10	9 "	2 "	0	10—15 "	0	2 "
11	10 "	4 "	0	10 "	0	8 "
12	11 "	1 "	0	2 "	0	zahllose "
13	12 "	15—20 "	0	30 "	0	" "
14	13 "	5 "	0	35 "	0	3—4 "
	Gruppe III. Menge der Injektion 5 ccm Bouillonkultur (1tägig).					
1	4 Stunden	5—10 Kolon.	30—40 Kolon.	—	zahllos	—
2	5 "	15—20 "	zahlreich, noch isolierte Kol.	—	steril	—
3	6 "	ca. 40 "	60 Kolonien	—	zahllos	—
4	7 "	20—30 "	25 "	—	"	—

[1] Die Untersuchung des Blutes, der Galle und des Urins erfolgte in der Weise, daß je eine große Öse auf je drei Agarröhrchen ausgestrichen wurde. Also je eine große Öse Herzblut usw. auf je drei Agarröhrchen usw.

[2] Leber und Nieren wurden derart untersucht, daß der Gewebssaft von breiter Gewebsfläche mit großer starker Öse abgestrichen und auf je drei Agarröhrchen übertragen wurde.



Tabelle II.

Versuche mit intravenöser Injektion menschenpathogener pyogener Staphylokokken, die teils frisch aus Eiterherden, teils schon länger fortgezüchtet waren. Hämolysinbildung stets positiv. Mengen $^1/_3$ bis 1 Normalöse. Gewicht der Kaninchen 2000 bis 3000 grm.

Lfde. Nr.	Herkunft des Stammes	Dauer der Infektion, Tod nach	Ergebnisse der Untersuchung [1]		
			des Blutes	der Galle	des Urins
1	St. aur. Bubo axillaris .	3 Tagen	steril	zusammenhängender Belag	zusammenhängender Belag
2	„ „ Gelenkabszeß . .	3 „	„	desgl.	desgl.
3	„ „ „ . .	3 „	„	„	„
4	„ „ Angina acuta . .	24 Stunden	zahlreiche Kolonien	„	ca. 100 Kol.
5	„ „ Sepsis	24 „	einige Kolon.	„	1 Kolonie
6	„ „ Pyämie	24 „	„ „	zahlreiche isol. Kolonien	steril
7	„ „ Angina acuta . .	5 Tagen	steril	dicker Belag	dicker Belag
8	„ „ Bubo axillaris .	4 „	„	„ „	7 Kolonien
9	„ „ Paronychie. . .	24 Stunden	„	„ „	zahllose Kolonien
10	„ „ Panaritium . .	3 Tagen	„	„ „	desgl.
11	„ „ Abszeß am Auge	5 „	„	„ „	„
12	„ „ Bubo inguin. . .	3 „	„	„ „	zahlreiche Kolonien
13	„ „ Furunkel . . .	3 „	„	„ „	desgl.
14	„ „ Mastitis	5 „	„	„ „	dicker Belag
15	„ „ Osteomyelitis . .	7 „	„	„ „	„ „
16	„ „ Karbunkel . . .	7 „	„	„ „	steril
17	„ „ Panaritium . .	48 Stunden	zahlreiche Kolonien	„ „	20 Kolonien
18	„ „ „ . . .	18 „	60—80 Kolon.	zahlreiche Kolonien	steril
19	„ „ Furuncul. faciei .	20 „	50 Kolonien	10—15 Kolon.	dicker Belag
20	„ „ Panaritium. . .	24 „	zahlreiche Kolonien	20—30 „	„ „

[1] Blut, Galle und Urin wurden meist mit großer Öse auf je drei Agarröhrchen ausgestrichen, in einzelnen Fällen wurde die Galle und der Urin mit steriler Spritze entnommen.



Tabelle III.

Versuche mit saprophytischen pyogenen Staphylokokken, die von der Körperoberfläche, von der Haut, Schleimhäuten, Haaren gesunder Menschen stammten. Sämtliche Stämme auf Hämolysinbildung und Agglutination geprüft. Versuchstier: Kaninchen mit dem Durchschnittsgewicht von 1200 bis 1500 grm. Die mit einem † versehenen Tiere wurden getötet.

Lfde. Nr.	Herkunft des Stammes	Menge des intravenös injizierten Materials	Dauer der Infektion	Ergebnisse der Untersuchung [1]		
				des Blutes	der Galle	des Urins
1	St. alb. Haut d. Hand	5 Agar-kulturen	24 Stunden	zahllos	zahllos	zahllos
2	St. aur. Kopf . . .	desgl.	24 „	steril	„	„
3	„ „ Mund . . .	„	48 „	„	„	„
4	„ „ „ . . .	„	3 Tage	15—20 Kol.	„	„
5	„ „ Scrotum . .	5 ccm Bouillon-kultur	4 „	2—3 „	zahlreiche noch isolierte Kol.	zahlreiche noch isolierte Kol.
6	St. alb. Luft . . .	desgl.	3 „	steril	0	0
7	St. aur. Kopf . . .	„	9 „	„	zahllos	zahllos
8	„ „ Mund . . .	1/4 Öse Passage	24 Stunden	40—50 Kol.	20—30 Kol.	dick. Belag
9	„ „ „ . . .	1/2 Öse Passage	24 „	zahllos	1 Kolonie	„ „
10†	St. alb. Luft . . .	5 ccm Bouillon-kultur	6 Tage	steril	dick. Belag	1 Kolonie
11†	„ „ Finger . .	desgl.	4 „	„	„ „	zahllos
12†	St. aur. Haut . . .	„	8 „	„	zahlreiche, aber noch isol. Kolon.	zahlreiche, aber noch isol. Kolon.
13†	„ „ Finger . .	„	8 „	„	0	0
14†	„ „ „ . .	„	8 „	„	zahlreiche Kolonien	Urin 20 Kolon.
15	„ „ Mund . . .	„	3 „	„	dick. Belag	dick. Belag
16	„ „ „ . . .	„	3 „	„	zahlreiche, aber noch isol. Kolon.	zahlreiche, aber noch isol. Kolon.
17	„ „ Scrotum . .	„	6 „	„	dick. Belag	dick. Belag

[1] Von der zu untersuchenden Flüssigkeit wurde je eine große Öse auf je drei Agarröhrchen ausgestrichen.



Aus den Versuchsreihen ergeben sich einige bemerkenswerte Tatsachen.

1. Spritzt man einem Kaninchen eine beträchtliche Menge (2 ccm) eines fast avirulenten Staphylococcus aureus intravenös ein, so gelingt es dem Blut schon in sehr kurzer Zeit (innerhalb 1/2 Stunde) sich von den Kokken zu befreien. Sie gehen aber keineswegs im Blute selbst zugrunde, sie erliegen nicht der bakteriziden Kraft des Blutes, sondern werden in den inneren Organen, besonders in der Leber abgelagert. Außer der Leber kommen als Aufnahmeorte noch die Milz und das Knochenmark in Betracht (Wyssokowitsch). Bemerkenswert bei diesem Versuch ist, daß die in die Blutbahn eingeführten Kokken weder im Urin noch in der Galle nachweisbar waren. Eine Ausscheidung durch Leber und Nieren ist also nicht erfolgt (Tabelle I, Gruppe I).

2. Steigert man darüber hinaus die Menge desselben Staphylococcus bei der intravenösen Injektion (3 ccm), so gebraucht das Blut eine erheblich längere Zeit (5 bis 13 Stunden), um sich der Kokken zu entledigen. Denn bei sämtlichen Tieren der Versuchsreihe (Tabelle I, Gruppe II) waren die Kokken, wenn auch spärlich, noch im Blute vorhanden. Aber auch bei dieser Versuchsreihe waren die injizierten Keime weder in der Galle (mit Ausnahme von Tier 7 eine einzige Kolonie) noch im Urin nachzuweisen. Dagegen fällt bei den letzten Versuchstieren auf, daß das Parenchym der Niere Kokken enthält, in zwei Fällen in außerordentlich großer Zahl.

3. Injiziert man eine ganze Bouillonkultur (etwa 5 ccm), (Tabelle I, Gruppe III), desselben Staphylococcus dem Versuchstiere intravenös, so ändert sich das vorhergehende Bild insofern, daß neben einem reichlicheren Vorhandensein der eingespritzten Kokken im Blut nunmehr eine Ausscheidung der Kokken durch die Leber in die Galle sowie durch die Nieren in den Urin schon von der 4. Stunde an stattfinden kann. Denn mit Ausnahme von Tier 2, bei dem der Urin steril war, konnten die Kokken sowohl in der Galle wie im Urin in beträchtlicher Menge nachgewiesen werden.

Auf Grund dieser vergleichenden Versuche, bei denen die Tiere getötet wurden, darf ich behaupten, daß das Blut und die bei der Ablagerung der Kokken in Betracht kommenden Organe einer beträchtlichen Menge eines wenig virulenten pathogenen Staphylococcus Herr werden können, und daß bei geringen Mengen eine Ausscheidung durch die Galle und mit dem Urin überhaupt nicht erfolgt. Erst wenn entweder die Dosis der injizierten Kokken eine sehr große, oder die Virulenz eine höhere ist, werden sie aus dem Blut durch Leber und Nieren eliminiert.



Die Ausscheidung der in das Blut eingeführten Staphylokokken durch Leber und Nieren ist also kein regelmäßiger Vorgang, sondern scheint vielmehr erst dann in Betracht zu kommen, wenn die gewöhnlichen zur Abwehr der Infektion bestimmten Kräfte versagt haben.

Überläßt man die Tiere ihrem Schicksal und wartet den natürlichen Verlauf der Infektion ab (siehe Tabelle II und III), so sind die Resultate verschieden, und zwar je nach der Menge und der Virulenz der eingeführten Staphylokokken.

Geringe Mengen von fast avirulenten Staphylokokken werden überhaupt nicht ausgeschieden. Erst wenn eine relativ größere Menge eingeführt (oder die gleiche eines virulenteren), tritt fast regelmäßig eine Ausscheidung durch Leber und Nieren ein. Wie die Tabelle III zeigt, ist das Blut imstande, sich selbst von kolossalen Mengen (wie fünf Agarkulturen) fast avirulenter Staphylokokken in 24 Stunden zu befreien. In diesen Fällen sind die Kokken in großer Menge in der Galle und im Urin zu finden.

Bei den Versuchen mit menschenpathogenen, aus Krankheitsherden gezüchteten Staphylokokken (s. Tabelle II), die ja eine ganz andere Virulenz aufweisen, kommen natürlich weit geringere Mengen in Betracht, wenn man einigermaßen dem natürlichen Vorgang nahekommen will. Über 1 Öse bin ich bei keinem Tiere hinausgegangen. Auch hier konnte konstatiert werden, daß das Blut sich gewöhnlich innerhalb 24 Stunden von den Keimen befreit, und daß, wenn dieses geschieht, die Kokken regelmäßig im Urin, dagegen in bestimmten Fällen nicht in der Galle anzutreffen sind.

Dies sind Fälle von Sepsis, der die Versuchstiere in den ersten 24 bis 48 Stunden erlagen, in denen es zu einer Eliminierung der Keime durch die Galle entweder gar nicht, oder nur in sehr geringem Maße kam, während die Kokken aus dem Herzblut meist in beträchtlicher Menge gezüchtet werden konnten, ebenso aus dem Urin. Ich verweise hier auf die Tabellen.

Auf Grund meiner zahlreichen Versuche mit den gewöhnlichen, aus menschlichen Krankheitsherden stammenden Staphylokokken kann es daher als erwiesen gelten, daß die Elimination durch die Leber mit der Galle in den meisten Fällen von Sepsis gar nicht, in einzelnen nur in sehr geringem Maße stattfindet.

Der Grund, weshalb sich das Blut in den meisten Fällen innerhalb 24 Stunden der Staphylokokken entledigt, während ihm dies in den akut verlaufenden Fällen von Sepsis nicht gelingt, beruht wohl darauf, daß die heftige Toxinwirkung die eliminierenden Kräfte des Blutes sowie die



Tätigkeit der sezernierenden Drüsen, besonders aber der Leber, so frühzeitig lähmt, daß eine Ausscheidung nicht mehr möglich ist.

Mit dieser Annahme befinde ich mich in Übereinstimmung mit Sittmann, der auf Grund seiner Versuche über die Ausscheidung der in das Blut injizierten Staphylokokken durch den Urin sagt, „das Auftreten der Staphylokokken im Urin variiert nach der Virulenz, bei schwerer erscheinen sie von der 8. Stunde, bei leichter Infektion dagegen schon von der 5. Stunde ab. Dies Verhalten ist so konstant, daß man je nach der Zeit des Auftretens der Staphylokokken im Urin die Virulenz desselben bemessen kann.“

Was Sittmann hier von der Eliminierung der Traubenkokken durch die Nieren sagt, trifft nach meinen Versuchen auch für die Ausscheidung durch die Leber zu, mit dem einen Unterschied, daß die Eliminierung durch die Galle noch später wie die durch die Nieren einzusetzen pflegt.

Dieses fast gesetzmäßige Verhalten erklärt auch zum Teil die verschiedenen Ergebnisse der Untersucher, die sich mit der Frage der Ausscheidung durch die Galle beschäftigt haben. Cotton benutzte zu seinen Versuchen zwei Stämme, die bei intravenöser Einspritzung von 1 bis 2 ccm Aufschwemmung (?) den Tod in 17 bis 18 Stunden bzw. 21 bis 27 Stunden verursachten. Durch kleinere Dosen, insbesondere von dem zweiten Stamm, konnten länger dauernde Infektionen erzeugt werden. Infolge seiner Versuchsanordnung, der die Tiere meist in den ersten 24 bis 48 Stunden an Sepsis erlagen, konnte er auch zu keiner anderen Ansicht kommen, als der, die ich hier wiedergebe:

„Nach diesen Versuchen ist es erstens klar, daß eine Ausscheidung des Staphylococcus durch die Galle in mehr als sehr geringen Mengen eher unter die Seltenheiten zu rechnen ist. Es fällt sofort auf, daß gerade in denjenigen Fällen, bei denen eine reichliche Ausscheidung stattfand, eine ziemlich lange Zeit (28 bzw. 40 Stunden und 6 Tage) nach der Injektion verlaufen war, und daß gerade dort, wo die Bakterienzahl in der Galle eine sehr große war, ihre Zahl im Blute und der Leber dagegen nicht besonders groß, meistens sogar geringer als in den früheren Stunden war.“

Die Resultate meiner Versuche stimmen in vielen Punkten mit den Ergebnissen der Versuche, die Wyssokowitsch und Cotton angestellt haben, überein, während sie von den Befunden Biedls und Kraus stark abweichen. Wyssokowitsch kommt zu dem Schluß, daß eine physiologische Ausscheidung durch die Nieren weder bei Pilzsporen noch bei irgendwelchen Bakterien stattfindet, sondern daß das Auftreten pathogener Bakterien im Harn an lokale Erkrankungen des uropoëtischen Apparates gebunden ist. Cotton faßt die Ergebnisse seiner Versuche dahin zu-



sammen, „daß wenigstens gewisse Bakterien, wenn sie in großer Menge im Blut vorhanden, durch die Galle ausgeschieden werden können, ohne daß auffindbare Veränderungen der Leber oder der Gallenwege vorausgegangen sind, daß aber größere Mengen nur auf pathologische Weise in die Galle kommen". Vom Harn sagt er, daß größere Mengen von Bakterien scheinbar immer nur pathologisch vorkommen, die Grenzen der angeblichen physiologischen Ausscheidung sind aber keineswegs festgestellt.

Die prinzipiell wichtige Frage ist die: Haben wir in der Ausscheidung und dem Auftreten der Mikroorganismen in der Galle und im Urin einen normalen physiologischen Vorgang zu erblicken, wie Biedl und Kraus behaupten?

Dagegen sprechen folgende Tatsachen:

1. Es werden nur bestimmte Bakterien durch die Leber und die Nieren ausgeschieden. Sicher nachgewiesen ist dies bisher vom Typhus, Bacterium coli, Staphylococcus, seltener ist eine Ausscheidung beobachtet beim Rotz- und Milzbrandbacillus.

2. Die Ausscheidung ist abhängig von der Virulenz des betreffenden Bacteriums. Ich habe gezeigt, daß bei der Injektion eines völlig avirulenten oder eines sehr virulenten Staphylokokken eine Eliminierung durch die Galle fast regelmäßig ausbleibt.

3. Die Ausscheidung scheint ferner abhängig von der Menge der eingeführten Bakterien zu sein. Aus dem Vergleich meiner Versuchsreihen geht hervor, daß eine Eliminierung bei Injektion von 2 ccm eines fast avirulenten Staphylokokken nicht stattfindet, während die Steigerung der Dosis zu einer Ausscheidung bereits in den ersten Stunden führt.

Auf Grund der in der Literatur niedergelegten Tatsachen und meiner eigenen Versuche glaube ich, daß eine physiologische Ausscheidung der ins Blut injizierten Bakterien nicht existiert. Ich will nicht bestreiten, daß Bakterien bei bestimmter Versuchsanordnung schon nach wenigen Minuten in der Galle und dem Urin auftreten können, wie das Biedl und Kraus nachgewiesen haben. Aber ich meine mit Wyssokowitsch, daß man nicht von einer normalen Sekretion sprechen darf, wenn dann und wann einzelnen Bakterien der Durchtritt gelingt, „sondern nur ein regelmäßiger und dann auch stets zu einer Anhäufung im Harn führender Durchtritt von Bakterien würde allein einer physiologischen Ausscheidung und einer mit Erfolg funktionierenden Schutzeinrichtung des Körpers entsprechen".

Trotzdem bin ich aber der Meinung, daß die Ausscheidung gewisser Bakterien durch die großen Drüsen für den Verlauf der Infektion im Organismus durchaus keine nebensächliche Rolle spielt, es ist vielmehr

sehr wahrscheinlich, daß diese Organe gewissermaßen als Hilfsorgane dann in Tätigkeit treten, wenn die gewöhnlichen normalen Schutzkräfte versagen. Hierfür scheint mir besonders der Versuch zu sprechen, daß bei einer gewissen Menge die Ausscheidung ausbleibt, während die Kokken bei gesteigerter Dosis schon nach kurzer Zeit in den Sekreten der Leber und Niere nachweisbar sind.

Daß bei den Versuchen die Resultate sich nicht immer genau decken, darf uns nicht wundernehmen; denn hier spielen individuelle Momente gewiß eine große Rolle. Wir können daher nur eine relative Übereinstimmung verlangen. Bei meinen Versuchen habe ich oft die Erfahrung gemacht, daß verschiedene Tiere von demselben Gewicht nach der Injektion von genau übereinstimmenden Mengen desselben Staphylokokken innerhalb von 24 Stunden einer Sepsis erlagen, während andere nur geringe lokale Veränderungen der Niere und anderer Organe zeigten, die sie nur kurze Zeit krank machten. Warum die Infektion in diesen Fällen so verschieden verläuft, kann ich nicht angeben.

Eine weitere Frage, der nur wenige Untersucher näher getreten sind, ist die, ob die Ausscheidung der virulenteren Staphylokokken durch die Leber mit pathologischen Veränderungen verbunden ist. An zahlreichen Schnittpräparaten der Leber habe ich keine irgendwie erheblichen mikroskopischen Veränderungen gefunden. Zuweilen sah ich, daß das Epithel einzelner Gallengänge in das Lumen abgestoßen wurde, die Epithelien selbst aber waren unverändert und zeigten eine gute Kernfärbung. Vielleicht ist die Abhebung des Epithels von der Unterlage in diesen Fällen auch nur als ein Kunstprodukt durch die Konservierung aufzufassen.

Cotton fand die histologischen Befunde der Leber bis zu 5 Stunden durchaus normal, erst nach 18 Stunden konnte er pathologische Veränderungen nachweisen. Die Ausscheidung nach länger dauernder Infektion beruht nach Cotton auf pathologischen Störungen. In einem Fall lagen große Kolonien von Staphylokokken im Lumen eines von vornherein stark veränderten Gallenganges, in einem zweiten Fall waren ausgebreitete Blutungen um sämtliche Gallengänge, und in einem dritten Fall fanden sich die Kapillaren der Gallenblasenwand von Kokken vollgepfropft und stellenweise Nekrose des Gallenblasenepithels. Eingehendere Untersuchungen über das Verhalten der Staphylokokken in der Gallenblase scheint Cotton nicht gemacht zu haben, aber er hält es bei der Ausscheidung gewisser Bakterien durch die Galle, und sei es auch nur in geringen Mengen, für wohl denkbar, daß Bakterien, die auf dem Wege der physiologischen Ausscheidung in die Gallenwege gelangen, ebenda einen pathologischen Prozeß verursachen können, oder, wie Chiari und Förster für Typhus annehmen, sich in der Gallenblase vermehren.





Die Möglichkeit, daß die in die Gallenblase mit der Galle ausgeschiedenen Staphylokokken dort pathologische Prozesse hervorrufen können, ist in der Tat nicht nur vorhanden, sondern dieser Prozeß ist sogar ein regelmäßiger Befund und eine sehr beachtenswerte Erscheinung. Daß die Erkrankung der Gallenblase bei der Staphylokokken-Infektion bisher nicht beschrieben, ist eine auffällige Tatsache. Der Hauptgrund ist wohl der, daß die Erkrankung beim Kaninchen fast ganz symptomlos verläuft und nach außen kaum in die Erscheinung tritt. Nirgends aber läßt sich das Verhalten der Traubenkokken in der Galle und ihre pathogene Wirkung für die Gallenblase, die für die Klinik von so großer Bedeutung ist, besser studieren, wie beim Kaninchen, das auf intravenösem Wege infiziert worden ist.

Bevor ich zur Schilderung dieser Verhältnisse übergehe, schicke ich einiges über die normale Anatomie und Histologie der Gallenblase des Kaninchens voraus.

Ihre äußere Gestalt ähnelt der menschlichen Gallenblase fast ganz, natürlich ist sie viel kleiner, die Wandungen sind zarter und dünner, so daß der hellgrüne Inhalt hindurchschimmert. Unter normalen Verhältnissen ist die Galle klar und bakterienfrei.

Histologisch besteht die Wand der Gallenblase wie der Gallengänge aus einem in Tunica propria und submucosa geschiedenen Bindegewebe. Das Epithel, das der Tunica propria aufsitzt, ist ein einschichtiges, zuweilen Becherzellen enthaltendes Zylinderepithel. Die Tunica propria erhebt sich zu Falten, deren Zylinderepithel sich durch seine Höhe vor dem der Gallengänge auszeichnet. Auch enthält das Bindegewebe der Gallenblase eine zusammenhängende Lage glatter Muskelfasern, deren Kerne der Tunica propria parallel laufen.

Ist die Gallenblase des Kaninchens mit Traubenkokken infiziert, so kommt es unter der Einwirkung der Toxine, welche die Kokken sezernieren, zu charakteristischen Veränderungen. In typischer Traubenform, die in der Gallenblase besonders schön hervortritt, lagern die größeren und kleineren Haufen, oft in kolossaler Menge, auf der Wand der Gallenblase, auf der Schleimhaut. Es ist eigentümlich, daß sie fast ausschließlich nur in den peripheren Partien der Gallenblase zu finden sind, während sie in der Mitte fast ganz fehlen. Dort, wo die Kolonien der Wand aufliegen, was oft in breiter Ausdehnung der Fall ist, stirbt das Epithel ab. Histologisch tritt dies dadurch in die Erscheinung, daß die sonst normale Kernfärbung der Zylinderepithelien verschwunden ist; gleichzeitig stößt das Epithel sich von der Tunica propria oft in breiter Lage ab (vgl. Taf. VII). Die abgestoßenen Epithelien mischen sich haufenweise der übrigen Galle bei, die dadurch ein trübes dunkelgrünes Aussehen bekommt. Zuweilen



sieht man um abgestoßene Epithelien zahlreiche Kokkenhaufen, so daß man zu der Ansicht kommt, daß diese nekrotischen Epithelien einen besonders dankbaren Nährboden für die vorhandenen Staphylokokken bilden (vgl. Taf. VII).

Die Nekrose des Epithels kommt offenbar durch die Wirkung eines nekrotisierenden Toxins — ob dies identisch ist mit dem Hämolysin und Leukozidin, steht dahin — zustande; dem Grade der Giftigkeit der Toxine entsprechend gestaltet sich auch ihre pathogene Wirkung. Von einer leichten Schädigung bis zur Nekrose des gesamten Epithels kommen alle Übergänge vor. Die pathologischen Veränderungen werden aber nicht allein auf die Virulenz der Kokken, sondern auch auf die Dauer der Infektion zurückzuführen sein. Geringere pathologische Prozesse habe ich besonders bei den Tieren gefunden, bei denen ich saprophytische pyogene Kokken zur Infektion benutzt hatte.

Während die Lagerung der Kokkenmassen an der Wand auf dem Epithel der Blase die gewöhnliche und regelmäßige Erscheinung ist, sieht man nur zuweilen, daß die Staphylokokken zwischen die Epithelien oder in die Wand der Gallenblase selbst eindringen. Derartige Bilder sind selten, sie kommen aber vor. An einzelnen Präparaten habe ich zellige Infiltrationen, Nekrosen, Verdickung und seröse Durchtränkung der Gallenblasenwand, also eine richtige Entzündung, eine Cholecystitis gesehen. Ganz besonders möchte ich aber hervorheben, daß ich bei keinem meiner Versuchstiere, trotz der Anwesenheit oft gewaltiger Massen von Staphylokokken, Eiter oder eitrige Prozesse gefunden habe.

Wer die große Anzahl von Kokkenhaufen einer infizierten Gallenblase gesehen hat, der wird mir beipflichten, daß sie unmöglich in diesem Zustande aus dem Blut durch die Galle ausgeschieden sein können, sondern daß diese Haufen Kolonien darstellen. Es handelt sich also um ein wirkliches Wuchern, keineswegs um eine Neueinschleppung von irgendwelchem lokalen Herd in der Leber. Eine längere Ausscheidung aus dem Blute ist ja auch nicht mehr möglich, denn gewöhnlich ist das Blut innerhalb 24 Stunden keimfrei, ebenso können alle anderen Organe bereits steril sein, während in der Gallenblase noch Staphylokokken zu finden sind. Nach meinen Versuchen muß ich annehmen, daß durch die Ausscheidung von im Blute kreisenden Staphylokokken eine lokale, auf die Gallenblase beschränkte Infektion stattfinden kann.

Dieser von mir beschriebene anatomische Befund über die Anwesenheit der Staphylokokken in der Gallenblase ist eine bemerkenswerte Ergänzung der Untersuchungen über die Galle als Nährboden der Bakterien. Aus den Versuchen verschiedener Autoren wissen wir, daß die Galle nicht nur für Typhuscolibazillen ein gutes Substrat ist, in dem sie selbst monate-



lang vegetieren und wachsen können; meine Versuche zeigen, daß Staphylokokken ebenfalls gut in der Galle fortkommen.

Fränkel und Krause haben ausschließlich für den Menschen pathogene Bakterien, Typhus, Coli, Diphtherie, Streptokokken, Staphylokokken, Cholera, Bacterium pyoceaneum und Diplococcus lanceolatus auf ihr Verhalten in der Galle geprüft. Es stellte sich heraus, daß die menschliche Galle für Typhus, Coli, Choleravibrionen, Staphylokokken und Bacillus pyoceaneus einen guten Nährboden abgibt, während Diphtheriebazillen und Streptokokken nur mäßig gedeihen und Galle für den Diplococcus lanceolatus ein ganz ungeeignetes Nährmedium ist. Staphylokokken, die sie in 35 Gallen geimpft hatten, erhielten sich nach 20 Tagen noch sehr gut, in zwei untersuchten Fällen sogar 40 Tage lang. Bemerkenswert war hierbei, daß in zwei Gallen Staphylokokken sich reichlich entwickelten, während in denselben Gallen Streptokokken absolut nicht wuchsen.

v. Mieczkowski stellte vergleichende Versuche über das Wachstum der Bakterien in menschlicher und in Lösungen getrockneter Ochsengalle an. Danach kommt der menschlichen Galle eine bakterizide Kraft gar nicht zu. Der Staphylococcus aureus und albus vermögen sich nach diesen Versuchen in menschlicher Galle reichlich zu entwickeln.

Stellt also reine Galle schon ein gutes Nährmedium dar, so muß ich nach meinen Untersuchungen den Inhalt einer pathologisch veränderten Gallenblase als ein geradezu ideales Nährsubstrat bezeichnen. Die von den Wänden abgestoßenen nekrotischen Epithelien sind oft derart von Traubenkokken umgeben, daß man den Eindruck hat, als hafteten sie geradezu an ihnen, und wo sie lagern, da finden sich auch immer zahlreiche Kokkenhaufen.

Daß die Kokken sich in der Mitte der Gallenblase fast gar nicht finden, hat zum Teil darin seinen Grund, daß die nekrotischen Epithelmassen sich natürlicherweise in den Wandregionen befinden, zum Teil glaube ich aber, daß auch mechanische Verhältnisse in Betracht kommen. Wegen der Stagnation der Galle an den Wänden der Gallenblase können sie hier ungestörter wachsen, während in der Mitte der Strom der Galle eine Entwicklung der Kokken verhindert.

Wenn man bedenkt, daß die oft große Anzahl der Kokken auch eine entsprechende Menge von Toxinen produziert, so wird man es verständlich finden, daß die biologischen Eigenschaften der Galle sich ändern und chemische Umsetzungen sich in ihr vollziehen können.

Eine Abnahme der Virulenz der aus der Gallenblase gezüchteten Kokken habe ich niemals konstatieren können. Bei der Prüfung der Pathogenität im Tierversuch haben sich Unterschiede nicht gezeigt.

Ob in den Fällen von Sepsis, bei denen die Traubenkokken im Inhalt der Gallenblase nicht gefunden werden, die von ihnen ins Blut und die Gewebe der Organe sezernierten Toxine schon früher als die Kokken selbst in die Galle übergehen können, ist noch eine offene Frage; doch scheinen mir hierfür einige Befunde zu sprechen, die man in derartigen Fällen an der Gallenblase der an Sepsis eingegangenen Tiere wahrnehmen kann.

Oft ist die Gallenblase stark vergrößert, ihr Inhalt vermehrt, so daß die Wand eine pralle Spannung zeigt. Am bemerkenswertesten ist aber der Umstand, daß bereits das ganze Epithel schwer geschädigt ist, da es keine Kernfärbung mehr zeigt. Der Einwand, daß durch die Toxine alle Zellen der Leber und Gallengänge gleichmäßig schwer wie das Epithel der Gallenblase verändert sein müßten, ist nicht stichhaltig, denn das guterhaltene Epithel der Gallengänge konstastiert auffallend mit dem toten der Gallenblase.

Diese Befunde machen es wahrscheinlich, daß die von den Staphylokokken sezernierten Toxine eher in der Galle und im Inhalte der Gallenblase auftreten, als die Kokken selbst.

Sollte sich diese Ansicht bestätigen, so wäre damit die Meinung gestützt, daß erst die Gefäßwände und Epithelbarrieren der ausscheidenden drüsigen Organe durch die Stoffwechselprodukte der pathogenen Mikroorganismen geschädigt und dadurch durchlässiger werden müssen, ehe sie von den Bakterien selbst durchdrungen werden. Die Elimination der Bakterien aus dem infizierten Körper könnte also nach dieser Anschauung nur auf dem Wege pathologisch veränderten Gewebes erfolgen. Ich glaube, daß diese Annahme in der Tat die richtige ist. Dafür spricht außer den bereits früher angeführten Gründen schon der gewöhnliche Befund, daß die Staphylokokken erst verhältnismäßig spät bei der intravenösen Infektion im Urin und noch später in der Galle auftreten (Sittmann, Cotton, meine Versuche).

Welchen Weg die Staphylokokken bei ihrem Übergang aus dem Blut in die Galle nehmen, steht noch keineswegs in seinen Einzelheiten fest. Ich habe vereinzelte Kokken zwischen dem Epithel eines kleinen Gallenganges, einen richtigen Bakterienzylinder mitten in dem Lumen eines größeren gesehen. Den direkten Übertritt der Kokken aus den Kapillaren in die Gallengänge habe ich niemals beobachtet.

Auf einen Punkt möchte ich jedoch noch besonders aufmerksam machen, daß bei Kaninchen, die an einer Kokzidiose der Leber leiden, fast stets bei intravenöser Infektion eine Vereiterung der Herde stattfindet. In solchen Fällen findet man in der ganzen Leber keinen lokalen Herd,



der durch die Staphylokokken allein erzeugt ist, während alle kokzidiären Herde vereitert sind.

Diese Beobachtung liefert uns vielleicht die Erklärung für die öfter beobachtete analoge Tatsache, daß Echinokokken beim Menschen in der Leber aus unbekannter Ursache vereitern. Der Grund liegt nach meiner Ansicht auf der Hand. Von einem vielleicht bestehenden Eiterherd sind Traubenkokken in die Blutbahn hineingeraten und in der Leber abgelagert worden. Wir haben ja gesehen, daß die ins Blut eingespritzten Traubenkokken vornehmlich in der Leber eine Ablagerungsstätte finden, und daß sie mit Vorliebe sich überall dort einnisten, wo irgendwelche pathologische Verhältnisse bestehen.

Nachdem ich mich über das Verhalten der in die Blutbahn injizierten Staphylokokken unterrichtet hatte, habe ich vergleichende Versuche mit Streptokokken angestellt. In erster Linie war mein Hauptaugenmerk darauf gerichtet, festzustellen, ob Streptokokken ebenso wie Staphylokokken durch die Leber mit der Galle und durch die Nieren mit dem Urin ausgeschieden werden können.

Die zu den Versuchen verwendeten Streptokokken wurden direkt aus dem Eiter menschlicher Krankheitsherde, wie Sehnenscheidenphlegmonen, Gelenk- und erysipelatösen Abszessen auf Agar gezüchtet und nach erhaltener Reinkultur sofort zu den Versuchen gebraucht.

Als Versuchstiere dienten mir auch hier teils junge, teils ausgewachsene Kaninchen. Ebenso wie für Versuche mit Staphylokokken eignet sich das Kaninchen auch für solche mit Streptokokken in hervorragender Weise, wie das schon Robert Koch und Petruschky konstatiert haben.

Zwischen einer Staphylokokken- und Streptokokkeninfektion bestehen jedoch wichtige Unterschiede, deren Kenntnis von prinzipieller Bedeutung ist.

Ebenso wie Petruschky ist mir bei meinen vergleichenden Studien die oft lange Dauer einer Streptokokkeninfektion bei den Versuchstieren aufgefallen. Auch ist die pathogene Wirkung der aus menschlichen Eiterungen gezüchteten Staphylokokken eine größere und es genügen geringere Mengen wie bei den Streptokokken, um Kaninchen tödlich zu infizieren. Petruschky hat jedoch gezeigt, daß Streptokokken nach mehreren Kaninchenpassagen eine enorme Virulenz für diese Tierart gewinnen können. Bei einem seiner Stämme genügte schließlich die minimalste Dosis, um die Versuchstiere bei kutaner Impfung unter dem Bilde foudroyanter Sepsis zu töten, ohne daß an der Impfstelle ein lokaler Herd entstand.

Eine derartige allgemeine Infektion durch kutane und subkutane Impfung ist selbst mit den virulentesten Staphylokokken unmöglich.



Spritzt man einem Tier subkutan Staphylokokken ein, so entsteht wohl ein lokaler Eiterherd, eine Allgemeininfektion ist jedoch nur auf dem Wege der Blutbahn möglich. Der Weg der Infektion führt bei den Streptokokken durch die Lymphbahnen schließlich zur Allgemeininfektion des ganzen Organismus, besonders des Blutes, in dem die Kettenkokken sich reichlich vermehren können. Im Gegensatz dazu hat das Blut, wenn es bei Durchbruch eines Eiterherdes von Staphylokokken überschwemmt ist, das Bestreben, sich möglichst schnell von den Traubenkokken zu befreien, wie ich das bereits vorher auseinandergesetzt habe. Die Staphylokokken benutzen also das Blut gewissermaßen nur als Transportmittel, das sie zu den verschiedenen Organen hinführt, wo sie entweder lokale Herde, die Metastasen bilden, oder wie bei der Leber und Niere ausgeschieden werden.

Der Verlauf der Streptokokkeninfektion meiner Versuchstiere bei intravenöser Injektion frischer Agar- oder Bouillonkulturen gestaltete sich durchweg in folgender Weise:

Von der Stelle des Einstichs der Injektionsnadel in die Ohrrandvene entwickelt sich in vielen Fällen ein typisches Erysipel, das über das ganze Ohr hinwegwandert. Das Ohr ist gerötet, das Unterhautzellgewebe ist serös durchtränkt, im weiteren Verlauf bilden sich oft große Blasen, deren anfänglich seröser Inhalt sich später eitrig trübt. An einzelnen Stellen, gewöhnlich am Rande des Ohres, zerfällt manchmal das ganze Gewebe eitrig. Übersteht das Tier dann die Erkrankung, so heilt der Defekt mit starker Narbenbildung, wodurch das Ohr zuweilen wie angefressen aussieht. Das gerötete, teigig geschwollene Ohr fühlt sich heiß an. Das ganze Aussehen des infizierten Ohres kontrastiert lebhaft mit dem normalen anderen Ohre.

Starben die Tiere, so konnte ich bei allen einen übereinstimmenden Befund erheben. Auf die recht lange Dauer der Infektion bis zu 3 Wochen und Monaten habe ich schon hingewiesen. Lokale Herde in Herz und Nieren, wie bei der Staphylokokkenmykose habe ich bei Streptokokken nicht gefunden. Wohl bestand eine parenchymatöse Degeneration des Herzmuskels und des Parenchyms der Nieren, aber diese Veränderungen waren lange nicht so ausgesprochen, wie bei einer Staphylokokkensepsis, bei der oft nach 24 stündiger Dauer die parenchymatösen Organe wie gekocht aussahen.

In anderen Fällen kam es bei intravenöser Injektion von geringen Mengen von Streptokokken zu Gelenkeiterungen, sowohl an den Hinter- wie Vorderläufen. Es bildet sich dann eine sehr große Geschwulst, die im Innern eitrig zerfallen ist und aus deren Eiter man die Streptokokken in Reinkultur züchten kann.

Für meine Zwecke wichtiger war der bakteriologische Befund, den ich in den Fällen von Erysipel und Allgemeininfektion erheben konnte. Im Gegensatz zu den länger wie 24 Stunden währenden Staphylokokkeninfektionen waren hier die Streptokokken im Blut regelmäßig zu finden, während der Urin und der Inhalt der Gallenblase nur in vereinzelten

Fällen spärliche Streptokokkenkolonien aufwies. Von 12 Versuchen mit intravenöser Streptokokkeninfektion, die in einem Zeitraum von 2—14 Tagen tödlich endeten, fanden sich die Kettenkokken nur einmal spärlich in der Gallenblase, dreimal im Urin, darunter einmal sehr zahlreich.

Wenn meine Versuche mit intravenöser Streptokokkeninfektion auch nicht an die Zahl der mit Staphylokokken heranreichen, so geht doch aus ihnen hervor, daß Streptokokken im Organismus der Versuchstiere im allgemeinen ein ganz anderes Verhalten zeigen.

Staphylokokken wurden fast regelmäßig in den Fällen von Infektionen, die länger wie 24—48 Stunden dauerten, aus dem Blute ausgeschieden. Die Traubenkokken ließen sich außer in den lokalen Herden in großer Anzahl im Urin und in der Gallenblase nachweisen.

Umgekehrt kam es bei intravenöser Streptokokkeninfektion nicht zur Bildung lokaler Herde der inneren Organe, auch nicht zur Ausscheidung durch Leber und Nieren, während sie bei den tödlich verlaufenden Fällen im Blute sich in großer Anzahl nachweisen ließen.

Entsprachen die Ergebnisse meiner vergleichenden Studien den Tatsachen, so mußte das verschiedene Verhalten der Trauben- und Kettenkokken eventuell bei einer Mischinfektion in die Erscheinung treten. Ich stellte daher folgenden Versuch an:

Ein großes graues Kaninchen wurde mit $^1/_2$ Öse eines Staphylococcus aureus und einer ganzen abgeschwemmten Streptokokkenkultur, die beide frisch aus dem Eiter eines Knochenabszesses gezüchtet waren, intravenös infiziert. Nach 4 Tagen wurde das Tier getötet. Der Befund war folgender:

Myocarditis, Nephr. parench. Auf der Nierenoberfläche zahlreiche feine Einziehungen, wodurch die Nierenoberfläche ein fein granuliertes Aussehen erhält, die Milz sehr groß. Gallenblase mittelgroß mit dunkelgrüner Galle gefüllt. Starke Enteritis, lokale Eiterherde nirgends vorhanden.

Bakteriologische Sektion: Im Herzblut eine Reinkultur von Streptokokken, ebenso in der Milz. In der Gallenblase und im Urin dagegen eine Reinkultur von Staphylokokken, nicht eine einzige Streptokokkenkolonie. Die Gallenblase wurde in toto eingelegt, gehärtet und mikroskopisch untersucht. Es fanden sich zahlreiche Haufen von Staphylokokken auf dem Epithel in typischer Anordnung. Das Epithel selbst hatte sich in der bereits oben beschriebenen Weise unter der Einwirkung der Toxine in charakteristischer Weise verändert.



Dieser wichtige Versuch zeigt das verschiedene Verhalten der in die Blutbahn injizierten Streptokokken und Staphylokokken in ausgezeichneter Weise, er beweist aber auch wieder, daß die im Blut zirkulierenden Mikroorganismen durchaus nicht immer durch die Nieren und die Leber ausgeschieden werden, so daß die generelle Behauptung einer physiologischen Ausscheidung der Mikroorganismen nicht richtig ist.

Die bakteriologischen Untersuchungen des Inhaltes menschlicher erkrankter Gallenblasen haben, trotzdem sie, wie ich beim Kaninchen nachgewiesen habe, auf hämatogenem Wege mit Streptokokken nur sehr selten infiziert werden können, gezeigt, daß dennoch öfter die Kettenkokken im Innern der Blase anzutreffen sind. Wie haben wir uns in diesen Fällen den Weg der Infektion vorzustellen? Ich habe auch darüber Versuche angestellt und dabei konstatieren können, daß es bei intraperitonealer Infektion, zumal bei der Streptokokkenperitonitis, gelingt, die Gallenblase mit Streptokokken zu infizieren. Diese Infektion kann wohl nur auf dem Wege der peritonealen Lymphbahnen erfolgt sein. In dieser Annahme bestärken mich auch meine mikroskopischen Befunde.

Untersucht man die Gallenblase der einer Streptokokkenperitonitis erlegenen Versuchstiere, so ist das anatomische Bild durchaus verschieden von dem Befunde, den ich bei der Staphylokokkenmykose erhielt.

In diesen Fällen habe ich typische Ketten im Inhalte der Gallenblase nie gesehen. Die Kokken liegen vielmehr verstreut regellos in der Gallenblase, zuweilen in Häufchen, als seien sie agglutiniert. In typischer Anordnung sieht man sie dagegen in den Lymphbahnen und -spalten der Gallenblase sowie der Leber, in denen sie sich massenhaft finden. Zwar habe ich auch in diesen Fällen keine Kernfärbung des Epithels der Gallenblase gesehen, aber in meinen Präparaten habe ich nie ein derartiges massenhaftes Abstoßen der Epithelien wie bei der mit Staphylokokken infizierten Gallenblase beobachtet. Die in der Mitte des Gallenblaseninhaltes befindlichen Streptokokken machen geradezu einen degenerierten Eindruck.

Besonders möchte ich noch hier auf die auffallende Häufigkeit von Mischinfektionen bei der Streptokokkeninfektion hinweisen. Stäbchen, die dem Colibacillus sehr ähnlich sehen, lassen sich nicht nur kulturell, sondern auch in den mikroskopischen Präparaten im Inhalte der Gallenblase nachweisen. Diese wichtige Feststellung, ob die Mischinfektionen durch Einwanderung vom Darm oder auf dem Wege der Blutbahn oder der Lymphbahnen zustande kommen, soll noch weiter verfolgt werden.

Auch der anatomische Befund der streptokokkenhaltigen Gallenblase steht vollkommen im Einklang mit den Ergebnissen der Versuche, die



über das Wachstum der Streptokokken in der Galle angestellt worden sind. Fränkel und Krause brachten in 34 Gallen Streptokokken. In 14 Fällen erzielten sie schon nach 24 Stunden kein Wachstum mehr, die anderen erhielten ihre Lebensfähigkeit tagelang, in einem Falle sogar 12 Tage.

Es würde mich zu weit führen, im Anschluß an das von mir geschilderte verschiedene Verhalten der Eiterkokken, die nicht nur theoretisch, sondern auch klinisch wichtige Frage eingehend zu erörtern, ob überhaupt eine Vermehrung der Staphylokokken im kreisenden Blute stattfinden kann. Auf Grund meiner Versuche glaube ich sie verneinen zu können. Ich will die Gründe hier kurz anführen.

1. Die ins Blut der Versuchstiere injizierten Staphylokokken sind nach 24 Stunden gewöhnlich daraus verschwunden. Erliegt das Tier aber einer Sepsis in den ersten 24 Stunden, eine Erkrankung, bei der die Kokken, wie wir gesehen haben, aus dem Blute nicht verschwinden, so läßt sich kulturell sehr häufig eine Abnahme, nie aber eine Vermehrung der Traubenkokken durch vergleichende zeitliche Untersuchungen nachweisen.

2. Infiziert man die Versuchstiere intravenös und untersucht das Blut auf die Anwesenheit der Traubenkokken, so findet man sie stets vereinzelt, nie in typischer Traubenform.

3. Wenn eine Staphylokokkeninfektion zur allgemeinen Sepsis führt, so geht sie stets von einem oder mehreren lokalen Herden aus. In diesen Fällen wird nach Einbruch des staphylokokkenhaltigen Eiters das Blut mit Traubenkokken überschwemmt, deren Toxinwirkung der Organismus erliegt, oder dieser Herd liegt, wie bei der Endokarditis, innerhalb der Blutbahn. Aber auffälligerweise sind gerade bei dieser Form, die bei gedehntem Verlaufe die günstigsten Bedingungen zum bakteriologischen Studium der im Blute sich abspielenden Störungen bietet, von den meisten Autoren negative Resultate der Blutuntersuchung mitgeteilt. So konnte z. B. Kühnau bei 12 Fällen von ulzeröser Endokarditis nur einmal Staphylokokken aus dem Blute züchten (Lenhartz). Ich habe bei meinen Versuchen, in denen es zur Endokarditis kam, die Kokken niemals im Blute nachweisen können.

4. Gegen eine Vermehrung spricht ferner die relativ geringe Zahl der Staphylokokken, die gewöhnlich bei der sogenannten Staphylokokkensepsis kulturell im Blute nachgewiesen wurden. Bei den Untersuchungen Sittmanns schwankte die Zahl der auf 1 ccm Blutes treffenden Bakterien zwischen 2 und 12 bei den Staphylokokken, zwischen 17 und 2329 bei den Streptokokken.



5. Dagegen spricht auch das eigenartige Wachstum der Staphylokokkenkolonien in Traubenform, die im strömenden Blute sich nicht bilden kann, während sie sonst im Körper nur in dieser Gestalt vorkommt. Kolonien in typischer Traubenform sind bisher im Blute noch nicht nachgewiesen.

Auf der Eigentümlichkeit, das Blut wohl als Transportmittel, aber nicht als dauernden Aufenthaltsort und Nährmedium zu benutzen, beruht eben die Neigung der Staphylokokken zur Metastasenbildung. Unter 22 Fällen von Staphylokokkensepsis, darunter 10 Fälle von ulzeröser Endokarditis, verliefen nach Lenhartz 95 Prozent mit, 5 Prozent ohne Metastasen.

Rekapituliere ich nach diesen Auseinandersetzungen die wichtigsten Punkte meiner Untersuchungen, so habe ich festgestellt, daß fast regelmäßig bei den länger dauernden Infektionen der auf intravenösem Wege erzeugten Staphylokokkenmykose eine Ausscheidung von Kokken durch die Leber und Galle eintritt, daß die Kokken mit dem Strom der Galle in die Gallenblase gelangen, und daß sie in ihrem Inhalt vorzüglich wachsen und sich enorm vermehren können. Die Anwesenheit der Staphylokokken ist für die Gallenblase nicht gleichgültig; denn unter dem Einfluß der sezernierten Toxine wird nicht nur das Epithel nekrotisch und in das Innere abgestoßen, sondern die Wand der Blase selbst in Mitleidenschaft gezogen. Endlich ist es sehr wahrscheinlich, daß in derart veränderten Gallenblasen chemische Umsetzungen und Änderungen der biologischen Eigenschaften der Galle vor sich gehen. Diese typische Erkrankung der Gallenblase läßt sich mit Streptokokken auf hämatogenem Wege nicht erzeugen, vielmehr müssen wir auf Grund der Versuche annehmen, daß sie auf dem Wege der Lymphbahnen des Intestinaltractus vor sich geht.

Das bemerkenswerteste Ergebnis meiner Versuche erblicke ich aber in der Tatsache, daß die Erkrankung der Gallenblase — der infektiöse Katarrh und die Cholecystitis — bei den Staphylokokken ausschließlich auf dem Wege der Blutbahn, also auf hämatogenem Wege, ebenso wie die Typhus- und Paratyphusinfektion, experimentell erzeugt werden kann, und daß die lokale Erkrankung der Gallenblase mit positivem Kokkenbefund noch vorhanden sein kann, wenn die anderen krankhaften Prozesse im Körper schon abgeheilt und die Kokken aus den anderen Herden schon längst verschwunden sind.

Diese von mir gefundenen, sowie die aus der Literatur bereits bekannten Tatsachen sind geeignet, manche dunklen Punkten über die Genese der Erkrankungen der Gallenwege aufzuklären.

Das, was ich über den Prozeß der Ausscheidung der Traubenkokken durch die Galle mit ihren Folgen für die Gallenblase konstatieren konnte, ist uns durch die neueren Befunde bei der Typhus- und Paratyphuserkrankung ja schon geläufig geworden. Wir wissen jetzt durch die Arbeiten von Chiari, Dörr, Forster und seiner Schüler, daß lebende Typhusbazillen wirklich mit der Galle in die Gallenblase ausgeschieden werden, und zwar ausschließlich nach Einbringung in die Blutbahn, und weiter kann es als erwiesen gelten, daß die Gallenblase den hauptsächlichsten Ort bilden kann, wo die Bazillen jahrelang sich aufhalten und sich vermehren können. Ein derartig langes Wuchern ist nach meinen Untersuchungen beim Kaninchen für die Staphylokokken allerdings nicht wahrscheinlich. Ist die Motilität der Gallenblase nicht gestört, so daß der Strom der Galle Abfluß hat, so verschwinden auch die Traubenkokken aus dem Inhalt der Blase, das Epithel regeneriert sich und die normalen Verhältnisse stellen sich wieder her.

Der unter dem Einfluß der Typhusbazillen, der Staphylokokken entstandene infektiöse Katarrh der Gallenblase ist aber für die Entstehung der Gallensteine von ausschlaggebender Bedeutung. Durch die grundlegende Monographie Naunyns, sowie durch die Arbeiten von Miyake, Ehret und Stolz, Mignot usw. ist die früher vielfach herrschende Anschauung, daß Gallensteine durch Diathese, Heredität, Konstitutionsanomalien, Besonderheiten der Ernährung usw. hervorgerufen werden, unwahrscheinlich geworden, so daß es heute kaum noch Anhänger der alten diathetischen Theorie gibt. Die allgemein anerkannte Theorie von dem lithogenen Katarrh der Gallenwege wurde, wie Miyake konstatiert, übrigens nicht zuerst von Naunyn aufgestellt, sondern findet sich schon 35 Jahre früher in dem steinbildenden Katarrh Meckel v. Hemsbachs, um dann erst so viel später von Naunyn auf Grund durchaus origineller Experimente als wichtigstes Fundament der Pathologie der Cholelithiasis wieder herangezogen zu werden.

Die einzig sichergestellte allgemein anerkannte Ursache für die Entstehung der Gallensteine, sagt Kehr, bleibt die Stauung der Galle. „Die reichliche Entstehung der Steinbildner und damit die der Steine setzt eine Erkrankung des Schleimhautepithels, einen Katarrh der Gallenwege, speziell der Blase, voraus. Diese Erkrankung beruht nach unserer modernen Anschauung auf einer Infektion, hervorgerufen durch das vom Darm her eingewanderte Bacterium coli, den Typhusbacillus usw. („lithogener Katarrh“ von Naunyn)“. Fournier hat darüber folgende Ansicht:

Nachdem durch die Einwanderung der Mikroorganismen eine, vielleicht dem Kranken kaum bemerkbar werdende Cystitis entstanden ist, welche zur Degenerierung und Abstoßung von Epithelien führt, geben diese wiederum zur Bildung von Cholestearin und Kalk Veranlassung, welche vereinigt mit Bilirubin unlösliches Kalkbilirubinat bilden und so den Anfang von Gallensteinbildung abgeben. Bei 100 Untersuchungen fand er 38mal lebende und tote Organismen im Zentrum der Steine (zit. nach Kehr).

Naunyn hat auf Grund eigener und der Experimente seiner Schüler die Theorie aufgestellt, daß bei der Bildung von Gallensteinen ein Katarrh der Schleimhaut der Gallenwege die primäre Rolle spielt. Die zwei wichtigsten Komponenten der Steinbildung (Cholestearin und Kalk) werden weder vom allgemeinen Stoffwechsel noch von der Nahrung beeinflußt.

Als weitere wesentliche Ursache ist die Stauung der Galle, die Verhinderung der Möglichkeit, daß etwa vorhandene Uranlagen der späteren Steine nach dem Darm durch die Kontraktionen der Gallenblase abgestoßen werden, festgestellt (Miyake).

Diese beiden Momente, die in erster Linie bei der Entstehung der Gallensteine in Betracht kommen, sind heute als gesicherte wissenschaftliche Tatsachen anzusehen. Das erste Moment, die Stauung der Galle, ist bei Frauen, die ja vorwiegend an Gallensteinen erkranken, in dem Druck der Kleidung auf die Lebergegend und der zeitweisen Raumbeengung der Eingeweide bei Schwangerschaft usw. oft vorhanden. Auf welche Weise aber der infektiöse Katarrh hinzukommt, das können wir, wie Körte meint, nur vermuten.

Die Vermutung über die Entstehung des infektiösen Katarrhs hat aber in der neueren Zeit durch den Nachweis der hämatogenen Infektion der Gallenblase durch den Typhusbacillus und den Staphylococcus greifbare Gestalt angenommen. Auch die von mir konstatierte Tatsache, daß Streptokokken auf hämatogenem Wege keine Erkrankung der Gallenblase hervorrufen, sondern durch die Lymphbahnen vom Verdauungsstractus aus in das Innere der Blase gelangen, ist im Hinblick auf diese Frage beachtenswert. Forster hat in seiner Arbeit „Über die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen" von neuem auf die große Bedeutung dieser Bakterien bei der Entstehung der Gallensteine hingewiesen.

„Es kann sonach kein Zweifel sein, die Vegetation der Typhusbazillen und die Bildung von Gallensteinen stehen in Beziehung zueinander. Mir erscheint es folgerichtig, anzunehmen, daß von den beiden Erscheinungen der Übertritt der Typhuskeime in die Galle von der Leber aus während einer Typhuserkrankung die primäre ist. Dafür spricht



auch das von Fütterer schon und später mit sorgfältigen Untersuchungsmethoden von meinen Assistenten und Mitarbeitern, zuerst von Dr. Blumenthal, dann von Prof. Levy und Dr. Kayser festgestellte Vorkommen von Typhus- und Paratyphusbakterien im Innern von einzelnen Gallensteinen, das allerdings auch so gedeutet werden kann, daß es durch nachträgliches Einwachsen der in der Galle wuchernden Keime in den bereits vorhandenen Steinen hervorgerufen wurde. Indessen werden weitere Beobachtungen, die bei Typhuskranken zu beginnen und in deren Genesungszeit weiter fortzusetzen sind, sowohl diese Angelegenheit klären, ebenso wie sie auch manche andere dunkle Punkte, z. B. die Bildungszeit von Gallensteinen aufhellen werden. Wir verfügen bereits über Erfahrungen, die durchaus für die Anschauung Naunyns sprechen, wonach Gallensteine unter Umständen innerhalb sehr kurzer Zeit entstehen können. Es wäre wünschenswert, wenn die hierher gehörenden Fragen von verschiedener Seite in Angriff genommen würden.“

Den Ansichten Forsters über die hämatogene Infektion der Gallenblase durch den Typhus- und Paratyphusbacillus und die Entstehung von Gallensteinen schließe ich mich an. Aber ich meine, wir dürfen ihnen für die Genese dieser Erkrankungen kein zu großes Gewicht beilegen. Schon im Anfange meiner Arbeit habe ich darauf hingewiesen, daß bei dem so häufigen Gallensteinleiden es von vornherein unwahrscheinlich sei, daß alle ihre Träger einmal Typhus oder Paratyphus, wenn auch noch so leichter Art, in ihrem Leben überstanden haben. Körte hat an seinem großen Material konstatiert, daß in der Anamnese nur ausnahmsweise eine Darmerkrankung (Typhus oder Darmerkrankung) nachweisbar war. Es werden eben in der Ätiologie des infektiösen Katarrhs der Gallenblase noch andere Mikroorganismen eine Rolle spielen.

Von den Bakterien, die man als Ursache des steinbildenden Katarrhs anspricht, kommen nach den übereinstimmenden Ansichten von Miyake, Ehret und Stolz, Mignot bisher Bacterium coli, Streptococcus, Staphylococcus pyogenes aureus und albus und der Typhusbacillus in Betracht.

Mignot konnte durch Import von Bacterium coli, Staphylococcus, Streptococcus und Bacterium subtile Steine erzeugen, während es Miyake gelang, bei Import mehrwöchentlicher Colikulturen, die er gelegentlich aus bei einer Steinoperation gewonnenen Galle züchtete, ferner mit Staphylococcus aureus und albus, die einem akuten Abszeß entstammten, Steine zu erzeugen. In einigen Fällen (Einführung eines sterilen Fremdkörpers) fand Miyake außerdem Streptokokken, von denen er annimmt, daß sie nachträglich aus dem Darm eingewandert seien. Dabei war in den 5 Fällen echter Steinbildung die Gallenblase dreimal mit Bacterium coli, einmal mit Streptokokken und einmal mit Staphylococcus albus infiziert. Aus

diesen Befunden schließen Mignot wie Miyake, daß die Art der importierten Bakterien unwesentlich für die Bildung von Konkrementen ist, daß die Art der verimpften Bakterien dabei nicht prinzipiell wichtig ist.

Herrscht über die Bakterien, die als Ursachen der Steinbildung angeschuldigt werden, Übereinstimmung, so verhalten sich fast alle Autoren in betreff der Entstehung des infektiösen Katarrhs der Gallenblase auf hämatogenem Wege durchweg ablehnend. Nur Forster und seine Schüler vertreten, wie bereits hervorgehoben, in ihren Publikationen die hämatogene Galleninfektion beim Typhus und Paratyphus ohne Einschränkung. Zwar haben eine Reihe von Forschern konstatiert, daß viele Bakterien aus dem Blut auch in die Galle übergehen. Den Übergang haben vom Rotzbacillus Ferraresi und Guarnieri, von Choleravibrionen Nicati, von Typhusbazillen Chiari, vom Milzbrandbacillus Oemler, Strauss und Chamberland, von Pneumokokken (?) Pernice und Alessi, von den Tuberkelbazillen Fraenkel und Krause angegeben; aber indem Naunyn diese Autoren anführt, bemerkt er kurz: „Für die Ätiologie der Cholelithiasis besitzt allem Anscheine nach solche Invasion der Galle vom Blute her keine Bedeutung."

Gewiß ist es richtig, daß Rotz- und Milchbrandbazillen, sowie Choleravibrionen für die Ätiologie des steinbildenden Katarrhs mit seinen Folgen häufig nicht in Frage kommen. Ich weiß auch nicht, ob diese Bakterien mit einiger Konstanz in die Galle übergehen. Andrerseits haben aber die neueren Arbeiten für gewisse Bakterien, z. B. den Typhus- und Paratyphusbacillus, meine Versuche für die Staphylokokken eine fast konstante Ausscheidung aus dem Blut durch die Leber und Gallenwege, ihre Vermehrung und gutes Wachstum in der Gallenblase sichergestellt, so daß sich in der Auffassung der Infektion, ob deszendierend oder aszendierend, zugunsten der deszendierenden ein großer Umschwung vollzogen hat, trotzdem die Annahme der Einwanderung der Typhusbazillen vom Darm aus außerordentlich bequem und natürlich erschien. Daran können auch Versuche Miyake's nichts ändern, der darauf hinausging, nachzuprüfen, ob intravenös injizierte virulente Keime zur Infektion der Galle führen können, und ob Gallenstauung oder der Reiz eines Fremdkörpers in der Gallenblase eine derartige Infektion begünstigt. Er verwandte von Bakterien Coli- und Typhusbazillen, Streptokokken und Staphylococcus aureus. Bei den Versuchen mit Streptokokken und Typhusbazillen ergab die Galle stets ein negatives Resultat — ich habe schon auseinandergesetzt, daß Streptokokken fast niemals durch die Galle ausgeschieden werden —, während von den 2 Versuchen mit Staphylococcus aureus der erste negativ, nur der zweite einen positiven Gallenbefund aufwies. Aber diese spärlichen, unter falschen Bedingungen ausgeführten Versuche besagen nicht



viel, so daß Miyake auf Grund der bisher veröffentlichten Untersuchungen und seiner eigenen wenig umfangreichen Experimente bei der Entscheidung der Frage, ob es eine hämatogene Galleninfektion gibt, glaubt, daß es beim Tierversuch infolge einer Allgemeininfektion auch zu einem Keimgehalt der Galle, zwar nicht gewöhnlich, aber in seltenen Fällen kommen kann. Ob sich dieser Befund für die Ätiologie der Cholelithiasis heranziehen lasse, sei eine andere Frage, deren Entscheidung bisher noch nicht möglich sei.

Meine vergleichenden Versuche haben aber gezeigt, daß man auch hier wieder nicht schematisieren darf. Die Infektion der Gallenblase mit Streptokokken wird wohl in den meisten Fällen auf dem Wege der Lymphbahnen vom Intestinaltractus aus vor sich gehen. Bei den in dieser Richtung angestellten gemeinsamen Versuchen mit Herrn Dr. Chiarolanza ist uns die häufige Mischinfektion der Galle mit Bacterium coli ähnlichen Stäbchen bei der Streptokokken-Infektion aufgefallen, die offenbar eine sekundäre Infektion darstellt. Ob das Bacterium coli bei der Infektion wirklich die ihm zugeschriebene große Rolle als bedeutendste Ursache des steinbildenden Katarrhs der Gallenblase spielt, müßte erst erwiesen werden. Bei der Streptokokken-Infektion sterben jedenfalls die Kettenkokken langsam ab, während das Bacterium coli in einer derart veränderten Galle vorzüglich gedeiht.

Während es mir mit Staphylokokken auf hämatogenem Wege bei richtiger Versuchsanordnung gelungen ist, den infektiösen Katarrh regelmäßig zu erzeugen, gelang dies anderen Untersuchern bei direktem Import der Bakterien in die Gallenblase trotz zahlreicher Versuche nur verhältnismäßig selten. Nach einfacher Einspritzung sehr virulenter Kulturen in die Gallenblase des Meerschweinchens hat Mignot nie eine Entzündung der Gallenwege beobachtet. Im Einklange mit Naunyn hebt Mignot den fast reaktionslosen Verlauf der Infektion hervor. Ehret und Stolz haben bei ihren Versuchen, um eine Cholecystitis hervorzurufen, gleich Naunyn virulente Kulturen in die sonst intakte Gallenblase hineingebracht. Nach Laparatomie wurde den Tieren mit feiner Pravazschen Nadel die Kultur in die Blase eingespritzt. Bei Hunden, Meerschweinchen und Kaninchen wurden Mengen von $^1/_2$ bis 2 ccm 24- bis 48stündiger Bouillonkultur von Streptokokken, Coli- und Typhusbazillen verschiedener Virulenz direkt in die Gallenblase eingeführt. Ehret und Stolz haben nach diesem Eingriff nie Cholecystitis beobachtet. Die Tiere erholten sich alle sehr bald nach der Operation und keines derselben hat weitere Krankheitserscheinungen gezeigt. Ein Hund wurde nach 48 Stunden wieder laparatomiert. In der bei der Operation entnommenen Galle waren noch Keime der eingespritzten Streptokokken nachzuweisen, sonst aber war nichts



besonderes wahrzunehmen. Größe, Farbe, Füllungszustand der Blase waren normal. Die verschiedenen Schichten der Wandungen waren nicht verdickt. Keine Blutungen auf der Schleimhaut. Auch bei den anderen später wieder operierten oder schließlich getöteten Tieren waren wohl hier und da vereinzelte Keime, sonst aber nichts festzustellen, was als Folge von Einspritzung virulenter Kulturen aufgefaßt werden konnte.

Aus ihren Versuchen ziehen Ehret und Stolz den Schluß: Selbst hochvirulente direkte Infektion ist nicht imstande, primäre Cholecystitis hervorzubringen, ebenso wenig vermag unter normalen Verhältnissen Störung des Gallenabflusses allein Cholecystitis purulenta zu verursachen.

Unterbanden sie aber vorher die Gallenblase, oder hemmten sie den Gallenstrom mit direkter Infektion, so kam durch die gleichzeitige Einwirkung dieser zwei Faktoren Infektion und Störung des Gallenabflusses, Cholecystitis zustande.

Fast alle Untersucher, die sich mit der Frage der Entstehung der Gallensteine auf bakterieller Grundlage beschäftigt haben, stimmen darin überein, daß es fast ganz abgeschwächte Entzündungen, „man kann sagen fast latent verlaufende Prozesse sind, die die Steinbildung fördern" (Ehret und Stolz). Nach Mignot sind zur künstlichen Erzeugung von Gallensteinen zwei Faktoren unbedingt nötig: 1. abgeschwächte Virulenz der Bakterien, 2. Aufhebung der Kontraktilität der Gallenblase. Miyake pflichtet der Ansicht Mignots vollkommen bei, daß die Virulenz der Bakterien, die zum steinbildenden Katarrh führen, nicht zu hoch sein darf. Methodische intraperitoneale Injektionen einer 24stündigen Bouillonkultur der bei den positiven Versuchen verwandten Bakterien verliefen stets bei Versuchskaninchen reaktionslos.

Ob es immer wenig virulente Bakterien sind, die zum steinbildenden Katarrh Veranlassung geben, möchte ich bezweifeln. Dagegen bin ich der Ansicht, daß der bei der Ausscheidung und dem Wachstum der Staphylokokken hervorgerufene Katarrh der Gallenblase, solange der Abfluß nicht erheblich gestört ist, vollkommen symptomlos verläuft. Das geht schon daraus hervor, daß der Prozeß der Ausscheidung der Traubenkokken und die Veränderungen an der Gallenblase den Untersuchern vollkommen entgangen sind.

Soweit bei der Entstehung von Gallensteinen Staphylokokken in Frage kommen, halte ich den hämatogenen Ursprung für gesichert. Mit Recht wird man hier fragen, wie gelangen denn die Traubenkokken in die Blutbahn?

Auch in dieser Frage hat sich in der neueren Zeit ein Umschwung der Ansichten vollzogen, und es ist nach Canon eine noch viel zu wenig gewürdigte Tatsache, daß überhaupt häufig im Blut Eiterkokken kreisen,



und zwar auch in Fällen, in denen ihre Anwesenheit auch im Blute in keiner Weise — etwa durch eine vorausgegangene Krankheit — erklärt wird. Küster hat besonders zur Erklärung mancher scheinbar idiopathischen eitrigen Erkrankungen hierauf hingewiesen:

„In neuerer Zeit ist mehr und mehr die Aufmerksamkeit darauf gelenkt worden, daß von anscheinend unbedeutenden Verletzungen oder Erkrankungen der äußeren Decken oder oberflächlichen Schleimhaut Entzündungserreger auf dem Wege der Blut- oder Lymphbahnen in tiefere Körperteile verschleppt werden können. So vermag eine schnell heilende Erosion, ein Furunkel, ein Ekzem, eine Angina gelegentlich als Eingangspforte zu dienen, aber wir erfahren von diesen Dingen in der Regel nichts, weil sie längst geheilt und vergessen sind, wenn eine der genannten Erkrankungen einsetzt usw." Wie ferner der hämatogene Ursprung der Osteomyelitis nicht mehr bezweifelt wird, und durch meine Untersuchungen die hämatogene Entstehung der Niereneiterungen durch den Staphylococcus außer allem Zweifel steht, die lediglich durch die Elimination der Kokken durch die Nieren zustande kommen, so wird man sich daran gewöhnen müssen, die Entstehung der Gallensteine durch Staphylokokken auf hämatogenem Wege durch Ausscheidung mit der Galle anzuerkennen.

Wichtig für die Frage, wieweit Traubenkokken an der Entstehung der chronischen Erkrankungen der Gallenwege und der Steinbildung beteiligt sind, ist der pathologisch-anatomische Befund der Fälle. Ich gehe nicht so weit, in der Anzahl der vorhandenen großen und kleinen Haufen der Traubenkokken die direkten Anlagen, gewissermaßen die Uranlagen der Steine, das organische Gerüst, auf denen die erkrankte Gallenblasenschleimhaut Cholestearin und Kalk niederschlägt, zu erblicken. Darüber werden noch viele Versuche angestellt werden müssen, um die Einzelheiten zu klären. Der Vergleich liegt zwar für denjenigen nahe, der die Unzahl großer und kleinerer Steine, die Konkremente des Gallengrieses, die der Wand oft fest anhaften, bei Operationen gesehen hat und sie mit den Haufen der Staphylokokken vergleicht, die eine infizierte Blase beherbergen kann. Auch die seltene intrahepatische Steinentwicklung erklärt sich nach meiner Ansicht zwanglos daraus, daß zuweilen Kokkenhaufen im Gallengange liegen bleiben, und, wie bei den geraden Harnkanälchen der Niere, mit den abgestoßenen Epithelien Zylinder bilden, die zur Steinbildung Veranlassung geben.

Ich glaube nicht, daß die Kokkenhaufen selbst das Gerüst für die Steine abgeben, sondern daß vielmehr die massenhaften abgestoßenen Epithelien, die sich vielfach zu größeren Massen zusammenballen, das Grundgerüst bilden.

Auch das ist kein ernsthafter Einwand, daß bei den Operationen Staphylokokken seltener gefunden werden, als man bei dem Charakter dieser vorwiegend eitrigen Entzündungen erwarten sollte. Es ist dabei wohl zu unterscheiden zwischen der primären Entstehung der Steine, die nach der Ansicht von Naunyn in einigen Tagen vollendet sein kann und der sekundären Infektion beim Vorhandensein von Steinen.

Wie groß im Vergleich zu anderen Bakterien, insbesondere zum Typhus, der Anteil der Staphylokokken-Infektion an der Steinbildung ist, das wird wahrscheinlich von einer Reihe von Umständen abhängen. Meine Untersuchungen über die Ausscheidung der Traubenkokken durch die Galle haben jedenfalls gezeigt, daß die Verhältnisse für eine Infektion der Gallenblase klar und einfach liegen, und daß sie als Erreger vielleicht ebenso große Bedeutung wie die Typhusbazillen in dieser Frage beanspruchen können.

Auf Grund der verschiedenen erörterten Gesichtspunkte dürfte es sich empfehlen, die Versuche zur Erzeugung von Gallensteinen wieder aufzunehmen. Zwar haben die mit großem Scharfsinn in dieser Richtung bereits angestellten Experimente verschiedener Forscher in vereinzelten Fällen zur Konkrementbildung steinähnlicher Gebilde geführt, aber so wichtig dieser Erfolg auch schon ist, so kann er doch über die Tatsache nicht hinwegtäuschen, daß eine wirkliche Steinbildung, die Bildung multipler Steine und des Gallengrieses, bisher noch nicht gelungen ist.



Literatur-Verzeichnis.

1. Kramer, The pathogenesis of gall stones. *Journal of experimental Med.* 9. III. 1907.

2. Lichtwitz, *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* Bd. XCII.

3. Bacmeister, Der Ausfall des Cholestearins in der Galle und seine Bedeutung für die Pathogenese der Gallensteine. *Münchener med. Wochenschrift.* 1908. Nr. 5, 6, 7.

4. Exner u. Heyrowsky, Zur Pathogenese der Cholelithiasis. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1908. Nr. 7.

5. Forster, Über die Beziehungen des Typhus und Paratyphus zu den Gallenwegen. *Münchener med. Wochenschrift.* 1908. Nr. 1.

6. Naunyn, *Klinik der Cholelithiasis.* Leipzig 1892.

7. Ehret u. Stolz, Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Cholelithiasis. *Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.* VI. 1. u. 2. VIII.

8. Miyake, Zur experimentellen Erzeugung der Gallensteine, mit besonderer Berücksichtigung des bakteriellen Verhaltens der Gallenwege. *Ebenda.* 1900. VI.

9. Mignot, L'origine microbienne des calculs biliaires. *Arch. génér. de méd.* 1898. T. CLXXXII. No. 8 u. 9.

10. Fütterer, Untersuchungen über Typhus abdominalis. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1888. Nr. 19.

11. Derselbe, Wie bald gelangen Bakterien, welche in die Portalvene eingedrungen sind, in den großen Kreislauf, und wann beginnt ihre Ausscheidung durch die Leber und die Nieren? *Ebenda.* 1899. Nr. 3. S. 58.

12. Pernice u. Scagliosi, Über die Ausscheidung der Bakterien aus dem Organismus. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1892. Nr. 34.

13. Sherrington, Experiments on the escape of bacteria with the secretions. *Journal of path. and bact.* 1893. — Ref. im *Centralblatt für Bakteriologie.* 1893.

14. Biedl u. Kraus, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere. *Archiv für experimentelle Pathologie.* Bd. XXXVII. S. 1.

15. Dieselben, Weitere Beiträge über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. *Centralblatt für innere Medizin.* 1896. S. 737.

16. Dieselben, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXVI. S. 353.

17. Cotton, *Sitzungsberichte der Akademie der Wissenschaften in Wien.* 1896. Bd. CV. Abtlg. III.



18. Pawlowsky, Zur Frage der Infektion und der Immunität, das Schicksal einiger (hauptsächlich pyogener) Mikroben im Organismus empfänglicher und immuner Tiere. *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXIII.

19. Doerr, Experimentelle Untersuchungen über das Fortwuchern von Typhusbazillen in der Gallenblase. *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XXXIX.

20. Fraenkel u. Krause, Bakteriologisches u. Experimentelles über die Galle. *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII.

21. Sittmann, Bakterioskopische Blutuntersuchungen. *Archiv f. klin. Medizin.* 1894. Bd. LIII.

22. Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. *Diese Zeitschrift.* 1886. Bd. I.

23. v. Mieczkowski, Zur Bakteriologie des Gallenblaseninhaltes unter normalen Bedingungen und bei der Cholelithiasis. *Mitteilungen a. d. Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie.* Bd VI.

24. Petruschky, Untersuchungen über Infektion mit pyogenen Kokken. *Diese Zeitschrift.* Bd. XVII. S. 59.

25. Körte, *Beiträge zur Chirurgie der Gallenwege u. der Leber.* Berlin 1905.

26. Kehr, Die Verletzungen und chirurgischen Erkrankungen der Leber, der Gallenwege und der Milz. *Handbuch der praktischen Chirurgie* von v. Bergmann, v. Bruns und v. Mikulicz. Bd. III.

27. Canon, *Die Bakteriologie des Blutes bei Infektionskrankheiten.* Jena 1905.

28. Küster, *Deutsche Chirurgie.* 1896. Liefg. 526. I. Hälfte.

29. Josef Koch, Über das Vorkommen pathogener Staphylokokken auf der Körperoberfläche des Menschen und seiner Umgebung. *Diese Zeitschrift.* 1907. Bd. LVIII.



Erklärung der Abbildungen.

(Taf. VII.)

Fig. 1. Leitz Okular III, Ölimmersion. Partie aus einem Schnitt der Gallenblase eines Kaninchens, das mit einer Öse eines Staphylococcus pyogenes aureus, aus einem Furunkel stammend, intravenös infiziert worden war. (Durch Aufbewahren und öfteres Umzüchten während eines halben Jahres hatte die Kultur ihre anfängliche Virulenz zum Teil eingebüßt.) Das Tier wurde nach 6 Tagen getötet; die Gallenblase in toto in Formol-Müller fixiert, steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin.

Die Abbildung zeigt zusammengeballte Haufen abgestoßener Epithelien der Gallenblase mit zahlreichen großen Staphylokokkenkolonien.

Fig. 2. Leitz Okular III, Objektiv 4. Ein durch die Länge der Gallenblase geführter Schnitt von demselben Tier, wie bei Fig. 1, der einen Teil der Gallenblasenwand und vom Innern der Gallenblase zeigt. Das Epithel in großer Ausdehnung von der Wand abgehoben und nekrotisch. Auf dem Epithel eine breite Zone von Staphylokokkenkolonien mit abgestoßenen Epithelien. Die Zone schneidet ziemlich scharf gegen den Inhalt der Mitte der Gallenblase ab, die frei von Kokken und Epithelien ist.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Die Bedeutung der Kontaktinfektion für die Ausbreitung der Tuberkulose, namentlich im Kindesalter.

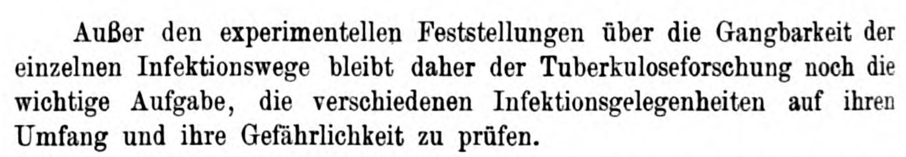
Von

Dr. **A. Ostermann,**

früherem Assistenten des Instituts, z. Z. Leiter der Medizinal-Untersuchungsstelle in Breslau.

Die wissenschaftliche Tuberkuloseforschung der letzten Jahre hat sich hauptsächlich mit den Infektionswegen beschäftigt, welche der Mund oder Nase passierende Tuberkelbacillus im menschlichen Körper einzuschlagen pflegt. Die Frage, ob die Inhalation oder die Deglutition, die intestinale Aufnahme der Tuberkelbazillen, den gefährlicheren Infektionsmodus darstelle, ob die Lungentuberkulose die primäre oder die sekundäre Erkrankungsform bilde, ist auch heute noch heiß umstritten. Zweifellos sind beide Infektionswege durch zahlreiche neuere Experimente als gangbar erwiesen. Durch Inhalation lassen sich Versuchstiere schon mit minimalsten Dosen infizieren; aber auch durch Fütterung gelingt die Infektion, wenngleich mit erheblich größeren Mengen von Tuberkelbazillen.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche über die Gangbarkeit der Infektionswege ist aber, wie Flügge dies in seinem Wiener Vortrag 1907 scharf hervorgehoben hat, gar nichts zu entnehmen über den Umfang, in welchem der eine und der andere Infektionsweg unter natürlichen Verhältnissen betreten wird. Hierfür kommt vielmehr ein zweites, ebenso bedeutsames Moment in Betracht: die Lage der Infektionsgelegenheiten. „Bietet sich Gelegenheit zur Aufnahme von Tuberkelbazillen in den Darm sehr häufig, dagegen zur Aufnahme durch Inhalation selten oder gar nicht, so verliert letzterer Weg trotz seiner im Experiment erwiesenen größeren Gefährlichkeit ganz an praktischer Bedeutung."



Außer den experimentellen Feststellungen über die Gangbarkeit der einzelnen Infektionswege bleibt daher der Tuberkuloseforschung noch die wichtige Aufgabe, die verschiedenen Infektionsgelegenheiten auf ihren Umfang und ihre Gefährlichkeit zu prüfen.

Das ist in den letzten Jahren selten geschehen; und insbesondere fehlt es an Versuchen, diejenigen Infektionsquellen richtig abzuschätzen, die für die intestinale Infektion in Betracht kommen. Es sind dies einmal die Nahrungsmittel, die von perlsüchtigen Kühen stammen, und zweitens die Einfuhr menschlicher Tuberkelbazillen durch Kontakte. Mit ersterer Infektionsquelle beschäftigt sich meine weiter unten abgedruckte Arbeit; in der vorliegenden möchte ich über einige Versuche berichten, die darauf hinausgingen, die Häufigkeit der Kontakte zu ermitteln.

Die Kontakte haben für die Übertragung der Phthise nicht in jedem Lebensalter die gleiche Bedeutung. Für gesunde Erwachsene und ältere Kinder, die mit einem Phthisiker gelegentlich in Kontakt kommen, ohne daß sie gleichzeitig der Inhalation von Tröpfchen oder Staub in gefahrdrohender Weise ausgesetzt sind, haben Kontakte eine gewisse, aber nicht sehr weitreichende Bedeutung. Insbesondere ist hier der direkte Kontakt durch Handgeben beim gelegentlichen Verkehr mit Phthisikern zu berücksichtigen; ferner der Aufenthalt in Räumen und die Berührung mit Gegenständen, die mit flüssigem, trocknem oder staubförmigem Sputum von Phthisikern verunreinigt sind. Dabei finden im allgemeinen nur vereinzelte flüchtige Berührungen von Infektionsquellen statt, so daß die Aufnahme der zur Infektion erforderlichen relativ hohen Dosis erschwert ist. Eine größere Bedeutung kann für den Erwachsenen wohl nur in Betracht kommen, wenn nicht ein einmaliger, zufälliger Kontakt, sondern eine häufige Wiederholung desselben zu erwarten ist, also an Orten, welche dauernd von einem Phthisiker verunreinigt werden. Diese Verhältnisse finden sich besonders innerhalb der Wohnungen, außer diesen in Werkstätten, in welchen die Menschen ebenfalls dicht nebeneinander und oft unter Benutzung derselben Gegenstände, Werkzeuge arbeiten, und die daher in dieser Beziehung den Wohnungen gleichzusetzen sind; ferner in Krankenanstalten.

Zweitens kommt aber der Kontaktinfektion im Kindesalter eine besondere Bedeutung zu, weil es ausgiebigeren infektiösen Berührungen in viel höherem Maße ausgesetzt ist.

Die letztere, im jüngsten Lebensalter sich vollziehende, in mancher Beziehung eigenartige Kontaktinfektien möchte ich vorweg besprechen, und dann in einem zweiten Abschnitt die Gefahr ähnlicher Übertragungen für Erwachsene erörtern.

I. Die Kontaktinfektion bei Kindern.

Zu den „Kontaktinfektionen“ beim Kinde gehören manche Übertragungsweisen, die eine Abschätzung der Häufigkeit nicht zulassen; so die Übertragung von Tuberkelbazillen von Mund zu Mund durch Küsse, durch sogenannte „Schnuller“ oder Saugpfropfen, welche durch die phthisische Mutter mit Speichel und Sputumresten verunreinigt sind und dgl. mehr. Diese groben Nachlässigkeiten werden seit der Erkenntnis der Ansteckungsgefahr wohl seltener, halten sich aber in weniger kultivierten Landesteilen noch immer in auffällig starker Verbreitung. — Auch von der verletzten oder unverletzten Haut aus kommen durch Kontakte beim Kinde anscheinend nicht selten Tuberkelbazilleninfektionen zustande, deren Zahl sehr variieren wird und auf die daher hier nicht näher eingegangen werden kann.

Dagegen wird neuerdings eine ganz besondere Bedeutung in der Verbreitung der Kindertuberkulose der „Schmutz- und Schmierinfektion“ zuerkannt, für deren überwiegenden Anteil an der gesamten Tuberkuloseinfektion im Kindesalter zuerst Volland eingetreten ist. Diese Schmutz- und Schmierinfektion hat gleichsam eine Illustration im Experiment durch Bartel erfahren, und auf der Tuberkulosekonferenz im Haag sagte Schlossmann: „Von der Zeit an, wo das Kind anfängt zu greifen, sich aufrichtet, oder gar zu kriechen und zu laufen, steigt rapid die Gelegenheit, mit irgendwie auf den Boden gekommenen tuberkulösem Virus, direkt oder indirekt, in Berührung zu kommen, ins Ungemessene. Wir stehen in der Epoche, in der die Schmierinfektion ihre meisten Opfer erheischt. Ja sogar die Haut, welche in allen anderen Lebensperioden nur selten die Eingangspforte für die Bazillen abgibt, durch die Berührung mit den schmutzigen Fingern, das direkte Hineinschmieren tuberkulöser Materie, nimmt teil als locus primae affectionis.“

Nun sind in der Tat die Kinder in viel höherem Maße, als man früher annahm, von Tuberkulose ergriffen, und zwar gilt dies namentlich für das erste Lebensjahr, welches in seiner Mortalitätsziffer der gefährdetsten Lebensepoche, dem Alter zwischen 60 und 70 Jahren, fast gleichkommt.

Zur Erläuterung füge ich die aus dem amtlichen statistischen Material gewonnenen Tabellen I, II, III über die Tuberkulosemortalität der letzten Jahre in Preußen bei.

Es ist zweifellos, daß die Mortalitätsziffern der amtlichen Statistik namentlich für die frühen Lebensjahre trotz ihrer überraschenden Höhe noch zu gering sind. Wie Dietrich auf der Haager Konferenz hervorhob, werden bei mangelnder ärztlicher Behandlung und Leichenschau

Tabelle I.

Allgemeine Tuberkulosemortalität der letzten Jahre in Preußen.[1]

Jahr	Auf 10000 Lebende kamen Todesfälle an Tuberkulose	Auf 100 Todesfälle kamen Tuberkulose
1900	21·13	9·47
1901	19·54	9·45
1902	19·04	9·85
1903	19·70	9·89
1904	19·21	9·87
1905	19·13	9·68

Tabelle II.

Sterbefälle an Tuberkulose in Preußen, dem Alter nach geordnet. Auf 10000 Lebende derselben Altersklasse kamen Todesfälle.

Alter, Jahr	1901	1902	1903	1904	1905
0 bis 1	22·39	19·67	36·97	31·75	31·42
1 bis 2	15·74	15·3	23·55	21·5	21·71
2 bis 3	9·24	8·51	11·32	11·03	11·52
3 bis 5	6·17	5·9	7·01	6·52	7·27
bis 10	4·09	4·46	5·17	4·91	5·24
„ 15	5·8	5·83	6·68	6·62	7·03
„ 20	15·51	15·44	16·13	16·47	17·16
„ 25	22·99	22·47	22·1	20·78	22·11
„ 30	24·88	24·88	24·16	24·76	24·96
„ 40	25·65	24·56	24·26	24·58	23·84
„ 50	28·81	28·12	26·65	26·09	25·33
„ 60	34·41	32·8	32·01	30·97	29·75
„ 70	38·68	38·99	36·96	35·18	33·17
„ 80	25·06	23·45	23·97	24·62	22·32
über 80	12·54	10·51	9·85	9·89	10·09

falsche Angaben über die Todesursachen gemacht. Oder die ärztliche Diagnose ist bei den oft bedeutenden differential-diagnostischen Schwierigkeiten unrichtig. Oder latent tuberkulöse Kinder gehen an einer akuten interkurrenten Krankheit zugrunde. Gottstein z. B. berechnete, daß in 23 Groß- und Universitätsstädten Preußens in den Jahren 1881 bis 1897 auf 10000 Lebende des ersten Lebensjahres 40·68 bis 51.98 Todesfälle an Tuberkulose kamen, in der amtlichen Statistik für ganz Preußen dagegen durchschnittlich 22. Die amtlichen Nachrichten aus jenen Städten werden als die zuverlässigeren anzusehen sein, und ihnen liegen in besonders hoher Zahl ärztliche Feststellungen der Todesursache zugrunde.

[1] Diese Zahlen entsprechen mit geringen Abweichungen den für das Deutsche Reich berechneten.

Tabelle III.
Von 100 Todesfällen derselben Altersklasse in Preußen[1] kamen auf Tuberkulose.

Alter, Jahr	1901	1902	1903	1904	1905
0 bis 1	1·54	1·68	1·56	1·43	1·37
bis 2	3·02	3·22	4·51	4·63	4·55
„ 3	4·54	4·61	6·16	6·4	7·02
„ 5	5·47	5·85	6·92	6·95	8·01
„ 10	8·04	9·30	10·66	10·34	11·94
„ 15	20·01	21·57	24·44	24·3	25·04
„ 20	39·08	39·96	40·44	40·74	40·37
„ 25	44·47	45·30	45·33	43·95	45·74
„ 30	41·9	42·41	42·01	42·3	42·79
„ 40	34·99	34·3	34·34	34·07	33·84
„ 50	25·65	25·33	24·82	24·31	23·22
„ 60	17·28	16·48	16·23	15·53	15·04
„ 70	9·42	9·17	8·19	8·37	7·77
„ 80	2·65	2·43	2·52	2·54	2·26
über 80	0·61	0·5	0·48	0·48	0·47

Die Statistiken zeigen darum auch bei einem Vergleich der einzelnen Länder Schwankungen, welche gewiß nicht durch wirkliche Differenzen in der Tuberkulosemortalität hervorgerufen werden. Die extreme Abweichung, welche England z. B. in der folgenden Tabelle IV zeigt, ist nach Prinzing dadurch bedingt, daß die englischen Ärzte eine gewisse Vorliebe für Tuberkulosediagnosen haben.

Tabelle IV.
Kindersterblichkeit u. Tuberkulosesterblichkeit 1901/02 (nach Prinzing).

	Im 1. Lebensjahre starben		Von 100 Todesfällen kamen auf Tuberkulose
	Insgesamt auf 100 Lebendgeborene	an Tuberkulose auf 10000 Lebendgeborene	
Preußen	18·6	17·1	0·92 Prozent
Bayern	23·6	39·2	—
Sachsen	24·1	15·5	—
Württemberg	21·4	27·2	—
Baden	20·1	15·6	—
Hessen	15·1	56·1	3·6 Prozent
Berlin	20·3	29·4	—
Deutschland	19·5	21·5	—
Italien	16·9	31·3	—
England	14·2	61·2	4·3 Prozent

[1] Für 1901 und 1902 habe ich in die Rubrik des 1. Lebensjahres die Zahlen nach Dietrich (Tuberculosis 1906) gesetzt: 1·54 und 1·68. In den amtlichen Gesundheitsberichten lauten dieselben 0·91 und 0·94.



Genauere Kenntnisse über die Frequenz der Tuberkulose im Kindesalter hat man vielfach auch aus Zusammenstellungen zu gewinnen versucht, welche die Zahl der Tuberkulosefälle unter den kranken Kindern von Krankenhäusern und unter dem Sektionsmaterial pathologischer Institute registrieren.

So gab Heubner 1899 an, daß unter 844 Kindern seiner Klinik 42 Prozent Tuberkulosefälle des ersten, 14·2 Prozent des zweiten Lebensjahres sich befanden; und auf dem Berliner Tuberkulosekongreß gab er folgende Zusammenstellung über die in seiner Klinik behandelten Kindertuberkulosen:

Von	844	Kindern im Alter	bis zu 3 Monaten	litten	0·0	Prozent	an Tuberkulose
„	218	„ „ „	von 3 bis 6 „	„	3·6	„	„ „
„	93	„ „ „	„ 6 „ 9 „	„	11·8	„	„ „
„	75	„ „ „	„ 9 „ 12 „	„	26·6	„	„ „

Zusammen von	1230	Kindern des	1. Lebensjahres	3·2 Prozent
„ „	458	„ „	2. „	14·2 „
„ „	367	„ „	3. „	13·4 „
„ „	306	„ „	4. „	11·1 „
„ „	470	„ „	5. u. 6. „	7·4 „
„ „	682	„ „	7. bis 10. „	5·0 „

(Die Prozentzahl der Tuberkulosemorbidität im 1. Lebensjahr wird durch das Übergewicht der 844 tuberkulosefreien Kinder des 1. Vierteljahres außerordentlich herabgedrückt.) — Nach Finkelstein starben in der Berliner Charité von 5600 Säuglingen 72 an Tuberkulose, das sind 128·5 auf 10000 Lebende (nach den amtlichen Statistiken durchschnittlich 30).

Schlossmann fand unter 532 Säuglingsobduktionen in Dresden 6·8 Prozent Tuberkulosefälle; Medin bei 7000 Todesfällen des Stockholmer Kinderasyls 8 Prozent; Holmboe-Christiania 3·7 Prozent Tuberkulosen. Calmsohn fand unter 4359 Sektionen von Kindern bis zu 15 Jahren 370 = 8.7 Prozent Tuberkulosefälle; Müller unter 500 Sektionen die enorme Zahl von 40·18 Prozent; Harbitz-Christiania unter 472 42·7 Prozent; Hand-Philadelphia unter 332 Sektionen 34·6 Prozent. Für die einzelnen Abschnitte des Kindesalters ermittelten Bujagowski-Goldstein-Bern unter 637 Fällen kindlicher Tuberkulose eine Beteiligung des 1. Lebensjahres mit 50 Prozent, bis zum 5. Jahr 22 Prozent, bis zum 10. Jahr 13 Prozent, bis zum 15 Jahr 11·5 Prozent. Katholicki-Prag fand unter 1476 Todesfällen im Kindesalter 183 = 12·4 Prozent an Tuberkulose; davon entfielen auf das 1. Lebensjahr 28·4 Prozent, auf das 2. 33.33 Prozent, das 3. 15·3 Prozent, das 4. 14·75 Prozent, das 5. 8·19 Prozent. Ebenso fand Winkler-Breslau eine prozentuelle Ab-

nahme mit den Jahren unter 557 Tuberkulosetodesfällen, welche 20 Prozent aller Obduktionen ausmachten; das 1. Lebensjahr wies auf 31·4 Prozent, das 2. 19·7 Prozent, das 3. 9·1 Prozent, das 4. 6·3 Prozent, das 5. 5·4 Prozent, das 6. 5 Prozent, das 7. 2.7 Prozent, das 8. 2 Prozent, das 9. 1·4 Prozent, das 10. 2 Prozent der Fälle.

Hamburger konstatierte in Wien unter 318 Sektionen von Kindern im 1. Lebensjahr 49 Tuberkulosen (15·4 Prozent), Sehlbach-Breslau unter 1157 Sektionen 90 Tuberkulosen (7·8 Prozent). Auffällige und offenbar durch Besonderheiten ihres Materials bedingte Befunde erhoben Hamburger und Sluka; sie fanden bei ihrem Sektionsmaterial im 1. Lebensjahr 16 Prozent, im 2. 42 Prozent, im 3. und 4. 59 Prozent, vom 5. bis 10. durchschnittlich 64 Prozent, vom 10 Jahre bis zur Pubertät 77 Prozent Tuberkulosen.

Es würde völlig unrichtig sein, wollte man aus diesen Zahlen irgendwelche Schlußfolgerungen ziehen auf die Frequenz der Tuberkulose in den verschiedenen Lebensaltern. Schon die überaus starken Differenzen der von den verschiedenen Beobachtern erhobenen Prozentzahlen lassen eine durchschnittliche Frequenzberechnung als nicht statthaft erscheinen und weisen darauf hin, daß bei jeder Einzelbeobachtung wechselnde Einflüsse mitwirken. Die am Krankenhaus- und Sektionsmaterial gewonnenen Prozentzahlen können offenbar keinen Anhalt für die Tuberkulosefrequenz unter der gesamten Bevölkerung geben, weil das Material einen nach Örtlichkeit, Zeit, nach dem Lebensalter und nach Sitten und Gebräuchen sehr erheblich variierenden Ausschnitt aus der Bevölkerung darstellt. Schon die Zahl der konstatierten Tuberkulosen ist meist an sich zu klein, um für Frequenzberechnungen geeignet zu sein; drückt man aber diese Zahl in Prozenten der im gleichen Lebensalter im Krankenhaus Behandelten oder zur Sektion Gekommenen aus, so ist die erhaltene Ziffer in gleicher Weise wie von der Anzahl der Tuberkulosen von der Zahl der durch alle anderen Krankheiten bewirkten Erkrankungen oder Todesfälle abhängig; und gerade diese Zahl variiert in kolossalem Maße. Im 1. Lebensjahr kommt der ungeheure Einfluß der Magendarmerkrankungen auf die Krankenhaus- und Sektionsstatistik in Betracht; an dem einen Ort und unter bestimmten Verhältnissen viel stärker als anderswo. In den folgenden Jahren bilden die Infektionskrankheiten Diphtherie, Scharlach, Masern .ein starkes, wechselndes Kontingent der Krankenhaus- und Sektionsfälle. Örtliche Sitten sind oft entscheidend dafür, wie häufig die Kinder im frühesten bzw. im späteren Lebensalter ins Krankenhaus gebracht werden; und von örtlich und zeitlich schwankenden Gebräuchen ist die Zahl der Kinder abhängig, die aus Krankenhaus- oder poliklinischer Behandlung auf den Sektionstisch kommen.



An einem derartigen Material lassen sich daher wohl allerlei wertvolle Details ermitteln, aber nie brauchbare Angaben gewinnen über die Frequenz einer Erkrankung in der Bevölkerung oder über die Verteilung dieser Frequenz auf verschiedene Lebensalter.

Es muß dies besonders hervorgehoben werden, weil in letzter Zeit mehrfach eine mißbräuchliche Verwertung von Sektionsmaterial zu Frequenzziffern versucht ist. So hat Sehlbach[1] kürzlich in einer Arbeit darzutun versucht, daß die Prozentkurve der Tuberkulosehäufigkeit in den verschiedenen Lebensaltern bis zum 8. Monat allmählich ansteigt, von da bis zum 12. Monat um ein weniges abnimmt, im 1. Quartal des 2. Lebensjahres einen erheblicheren Anstieg aufweist, der sich (nach einem kleinen Rückgang bis zum Ende des 2. Jahres) im 3. Lebensjahre noch stärker wiederholt. Sehlbach geht dann aber noch weiter. Um die Ätiologie jener Anstiege zu ergründen, konstruiert er aus dem Todestage die Zeit, wo das Kind sich infiziert hat, und zwar indem er generell diese Frist im 1. Lebensjahr mit $^1/_4$ Jahr, im 2. Lebensjahr mit $^1/_4$ bis $^1/_2$ Jahr in Rechnung setzt. So kommt er denn zu der Annahme, daß der Anstieg der Frequenz im Anfang des 2. Lebensjahres einer Infektion zu einer Zeit entpricht, wo die „Schmutz- und Schmierinfektion“ einsetzt! — Derartigen Berechnungen muß jeder Wert abgesprochen werden. Die absoluten und relativen Zahlen des zufällig vorliegenden Beobachtungsmaterials eignen sich durchaus nicht zur Ermittelung der Frequenz einer Krankheit innerhalb der ganzen Bevölkerung. Vollends die Berechnung einer gleichmäßigen Frist zwischen Tuberkuloseinfektion und Tod ist unhaltbar, da die Art des Infektionsweges, die Menge des eingeführten Virus und die Disposition des Kindes mindestens in jedem Einzelfall als einflußreiche Faktoren in Betracht kommen, welche auf jene Frist verkürzend oder verlängernd wirken.

In solcher Weise ist also offenbar der Häufigkeit der „Schmutz- und Schmierinfektion“ der Kinder nicht beizukommen. Nur das läßt sich aus zahlreichen brauchbaren Statistiken und aus einigen mit diesen übereinstimmenden Sektionsberichten entnehmen, daß die Tuberkulose im Kindesalter außerordentlich stark verbreitet ist; ferner daß im allgemeinen die ersten Monate des Säuglingsalters von manifester Tuberkulose frei sind, daß die späteren Quartale des 1. Lebensjahres aber eine sehr große Anzahl von Tuberkulosetodesfällen aufweisen, die im 2. Jahre sich in mäßigem Grade, im 3. stärker vermindert, um weiterhin auf die niedrigsten Ziffern abzusinken, die in irgend einem Lebensalter vorkommen. — Zu beachten ist dabei aber, daß jenes Seltenwerden im 4.

[1] *Münchener med. Wochenschrift.* 1908. Nr. 7.

bis 15. Jahre nur die Mortalität betrifft. Chronische tuberkulöse Erkrankungen, die mit Lokalisation in gewissen Lymphdrüsen und in Knochen und Gelenken einhergehen, sind dagegen in jenem Lebensalter häufig und stellen in vielen Fällen die Vorstufe zu der tödlichen Tuberkulose innerer Organe dar, die jenseits der Pubertät wieder mit höheren Ziffern einsetzt.

Für die ganze große Zahl der Tuberkulosen im Kindesalter ist nun zweifellos zu einem beachtenswerten Teil die Kontaktinfektion verantwortlich zu machen; und welcher ungefähre Bruchteil hier wohl als „Schmutz- und Schmierinfektion" in Rechnung zu setzen ist, darüber wollte ich mir durch die folgenden Untersuchungen eine gewisse Aufklärung zu verschaffen suchen.

Ich habe mich bei meinen Untersuchungen lediglich auf die Kontakte beschränkt, die sich innerhalb der Wohnung vollziehen. Für die Kinder kommen infektiöse Kontakte außerhalb der Wohnung kaum in Frage.

Insofern die reichste Ausbeute von tuberkelbazillenhaltigen, für Kontakte geeigneten Infektionsgelegenheiten in den engen, dichtbewohnten Räumen der ärmsten Bevölkerung zu erwarten ist, stand mir gerade in Breslau ein besonders reiches Material zu Gebote. Breslau übertrifft sowohl in bezug auf ungünstige Wohnungsverhältnisse, wie in bezug auf Tuberkuloseverbreitung die meisten größeren Städte. Es starben hier in den letzten Jahren von 10000 Lebenden 31 bis 32 an Tuberkulose (1882 bis 1885 sogar noch 43!). — Andererseits kamen auf fast 500000 Einwohner und 103840 Haushaltungen von zwei und mehr Personen am 1. Dezember 1905 105475 Wohnungen; davon besaßen 50237 ein heizbares Zimmer, 36574 deren zwei, 15677 deren drei. Die einzimmerigen Wohnungen machen also die Hälfte aller Wohnungen aus.

Bezüglich der Wechselbeziehungen zwischen Wohnung, d. h. Zimmerzahl, und Tuberkulosemortalität hat Kayserling für Berlin 1903 bis 1905 einen Überblick gegeben. Er berechnete, daß 42 Prozent aller in den Wohnungen verstorbenen Phthisiker bis zu ihrem Tode eine einzimmerige Wohnung innegehabt hatten. „Als die schlimmsten Infektionsherde müssen die einzimmerigen Wohnungen betrachtet werden; denn eine größere Ansteckungsgefahr, als mit einem Schwindsüchtigen während des letzten Stadiums bis zu seinem Tode im gleichen Zimmer zu wohnen und zu schlafen, läßt sich kaum ausdenken." Nach Kayserling haben mit diesen 42 Prozent der gestorbenen Phthisiker im ganzen 9710 Personen zusammengelebt und sind der höchsten Ansteckungsgefahr ausgesetzt gewesen. — Man wird nicht fehlgehen, wenn man für Breslau



annimmt, daß ein nicht geringerer Prozentsatz — wahrscheinlich ein viel höherer — in den einzimmerigen Wohnungen stirbt.

Die Familien bzw. die Wohnungen der Tuberkulösen wurden so ausgesucht, daß alle für das Zustandekommen der Schmutz- und Schmierinfektion wünschenswerten Bedingungen in möglichst hohem Maße erfüllt waren; ein Phthisiker mit reichlichem und stark bazillenhaltigem Auswurf (zumeist waren mehrere in einer Familie), Wohnungsenge, Armut. Schmutz. Um solche Wohnungen aufzufinden, hatte ich mir im Anfang durch die „Breslauer Fürsorgestelle für Lungenkranke" Adressen verschafft; indessen war unter der freilich großen Anzahl tuberkulöser Familien nur eine geringe Zahl, in der sich alle obigen Bedingungen so vereinigten, wie es für den Besuch wünschenswert war. Ich mußte außerdem noch mehrere Armenärzte um die Bezeichnung geeigneter Familien bitten und ihre Bezirke durchsuchen, ehe ich dahin gelangte, über eine gewisse Anzahl Familien der untersten Volksschichten zu verfügen, in welchen zweifellos eine extreme Begünstigung der Kontaktinfektion stattfand.

Über das Vorkommen von Tuberkelbazillen in den Wohnungen von Phthisikern haben Cornet, Heymann u. a. schon zahlreiche Untersuchungen angestellt. Diese waren aber ausschließlich mit Rücksicht auf die Möglichkeit eine Inhalation von Keimen unternommen worden. Für meine Untersuchungen war es von Wichtigkeit, die verschiedensten Infektionsgelegenheiten in den Wohnungen festzustellen. Dahin gehört vor allem der Fußboden, der Spiel- und Tummelplatz der kleinen Kinder, namentlich der sogenannten Rutschkinder, auf welchem ja nach den Vorstellungen der meisten Autoren die Schmutzinfektion hauptsächlich erfolgen soll. Eine weitere Infektionsquelle bilden die Kleider, die Taschentücher, die Wäsche der Phthisiker. Diesbezügliche Untersuchungen hat Noetel bereits angestellt; er konnte an den Kleidungsstücken von sechs Phthisikern in fünf Fällen virulente Tuberkelbazillen nachweisen. Die Resultate dieser Kleiderversuche sind sicher ohne weiteres auf die Wäsche zu übertragen; an den Bettbezügen, Handtüchern usw. werden sich außerordentlich häufig Tuberkelbazillen vorfinden.

Die Kontaktübertragung von diesen Infektionsgelegenheiten aus wird bei hilflosen Säuglingen, welche noch nicht einmal greifen, seltener und nur dadurch erfolgen, daß durch den oben schon erwähnten Lutscher, oder durch den mit Bazillen verunreinigten Finger der Mutter, vielleicht auch einmal durch sputumhaltige Taschentücher u. dgl., Tuberkelbazillen direkt in den Mund des Kindes gebracht werden. In viel höherem Umfang aber werden die Kontakte einsetzen in dem Alter, wo die Kinder anfangen, selbständig zu greifen und sich selbständig fortzubewegen. Die



große Neigung der Kinder in diesem Alter, die Finger in den Mund zu führen und dort lange zu belassen, muß das Ablösen von Tuberkelbazillen im Munde sehr begünstigen, während im späteren Alter nur die Berührungen einerseits der Infektionsquellen, andererseits der Mundschleimhaut flüchtiger zu werden pflegen.

In einer ersten Untersuchungsreihe habe ich nur an den Händen der Kinder den Nachweis von Tuberkelbazillen versucht. Nach Möglichkeit habe ich dabei quantitative Feststellungen ins Auge gefaßt, indem ich von der zum Abwaschen benutzten Bouillon verschiedene Verdünnungen herstellte und davon abgemessene Mengen Meerschweinchen injizierte (genaueres siehe im Bericht über Familie L. auf S. 386). Außerdem wurde in einigen Fällen noch der Schmutzrückstand in der gemeinsamen Waschschüssel untersucht

Vor mir haben bereits Dieudonné, Preisich und Schütz und Baldwin Untersuchungen von Händen auf Tuberkelbazillen ausgeführt. Dieudonné untersuchte Nase und Hände von 15 Kindern im Alter von $^3/_4$ bis $2\,^1/_2$ Jahren; er fand in zwei Fällen Tuberkelbazillen an den Händen, einmal in der Nase. Preisich und Schütz untersuchten den Nagelschmutz von 66 Kindern im Alter von $^1/_2$ bis 2 Jahren, die sich aber in dem Budapester Stefanie-Kinderhospital und nicht mehr in ihrer gewohnten Umgebung befanden. Mikroskopisch säurefeste Bazillen wurden in 14 Fällen konstatiert; der Tierversuch ergab aber nur in einem Falle zweifellose Tuberkulose; die anderen Tiere gingen vorzeitig ein.

Baldwin wusch die Hände Tuberkulöser in seinem Sprechzimmer ab und impfte mit dem Waschwasser Meerschweinchen. Er konnte so unter 18 Sanatoriumspatienten bei 3 und unter 10 Privatpatienten bei 8 Tuberkelbazillen an den Händen bzw. Fingern feststellen. Die zwei negativen Ausfälle unter den Privatpatienten rührten von solchen her, die peinlich sauber waren.

Die Untersuchungen meiner ersten Reihe betrafen folgende Familien:

1. Familie L.

Mann 26 Jahr alt, Frau 24 Jahr alt, Sohn Erwin 4 Jahr alt. Mann und Frau seit 6 Jahren verheiratet, beide phthisisch. Der Mann ist bereits vor der Verheiratung lungenkrank gewesen, Invalide infolge seiner Erkrankung; die Frau, deren drei Geschwister an Tuberkulose gestorben sind, liegt seit $^1/_2$ Jahr fest im Bett; gravid im 7. Monat, Endstadium der Phthise. Beide husten nicht übermäßig viel. Die Frau spuckt in einen mit Karbolwasser gefüllten Napf (aber auch in das Taschentuch); der Spucknapf wird in den Ausguß entleert. Der Mann spuckt in den Eimer. In dem Auswurf des Mannes finden sich mäßig, in dem der Frau reichlich Bazillen. Das Kind ist anscheinend gesund. Die Wohnung besteht aus zwei engen Zimmern,



3, 4, 3 m. Die Betten stehen in einer Stube, das Bett des Sohnes ca. 1 m entfernt gegenüber dem Bett der Mutter. Der Sohn wird von dem Vater besorgt. Gemeinsames Waschgeschirr; für jede Person ein Handtuch, welches ca. alle 8 Tage gewechselt wird.

Hier sind sich die Eltern der Infektiosität bewußt. Sie sind intelligent, reinlich und hüten sich nach Möglichkeit, den Auswurf achtlos auszustreuen. Das Kind ist trotzdem fortwährend in der Nähe der Mutter, am Bett, zuweilen auch im Bett. — Die Bettwäsche wird ca. alle 14 Tage gewechselt.

Zu dem Abwaschen beider Hände wird stets eine geringe Menge steriler Bouillon verwandt (4 bis 5 ccm), damit möglichst alles verimpft werden kann.

Außerdem wird bei jeder Person der Nagelschmutz von allen Nägeln mit steriler Stahlsonde entnommen.

Für jede Person werden — ebenso bei den folgenden Untersuchungen — drei Meerschweinchen geimpft. Das erste enthält 2 ccm der fein verteilten, gut geschüttelten, unverdünnten Schmutzbouillon intraperitoneal, das zweite 2 ccm einer Verdünnung dieser Bouillon (1:10 bis 100) intraperitoneal. Dem dritten wird der Nagelschmutz in eine Hauttasche der seitlichen Bauchwand (Rücken) eingeführt, welche sorgfältig durch Naht wieder geschlossen wird.

Hände abgewaschen am 28. V. Meerschweinchen sofort geimpft.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnte Bouillon intraperitoneal. Eingegangen 30. V. Peritonitis.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung intraperitoneal. Sektion 12. IX. Negativer Befund.

Meerschweinchen Nr. 3: Nagelschmutz subkutan. Sektion 12. IX. Negativ.

2. Familie M.

Der Mann ist 39 Jahr, die Frau 40 Jahr alt; zwei Söhne: Walter 10 und Willy 8 Jahr alt. Die Eltern, seit 15 Jahren verheiratet, stammen auch aus tuberkulösen Familien. Der Mann leidet seit 10 Jahren an Lungentuberkulose, seit ca. 8 Wochen an starker Heiserkeit, Schmerzen in Hals und Schluckbeschwerden. Potator strenuus. Im Auswurf reichlich Bazillen. Die Frau geht auf Bedienung, ist fast den ganzen Tag außerhalb der Wohnung, anscheinend gesund. Walter hat einen rechtsseitigen Spitzenkatarrh, vergrößerte, harte Halslymphdrüsen, mäßigen Auswurf mit vereinzelten Bazillen.

Willy vor $1/2$ Jahr wegen Lungenkatarrhs in der Klinik, linke Spitze suspekt. Kein Auswurf. Zwei Kinder sind frühzeitig gestorben, Darmkatarrh, Krämpfe. Die einzige Stube, 4, 5, 2·80 m, macht einen sehr unsauberen Eindruck; am Fenster, wo der Mann meistens sitzt (Schuhmacher), reichliches Sputum auf dem Fußboden. Drei Betten (Überzüge fehlen), eins für den Vater, eins für die Mutter, in dem dritten schlafen die Kinder zusammen. Die Kinder haben früher oft mit dem Vater zusammen geschlafen, sind auch jetzt immer um ihn herum. Gemeinsames Eß- und Waschgeschirr. Ein gemeinsames Handtuch.

Hände abgewaschen; Tierimpfung 27. VI.

Entnahme und Impfung bei Walter und Willy.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnte Schmutzbouillon intraperitoneal.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 100 facher Verdünnung.

Meerschweinchen Nr. 3: Nagelschmutz subkutan.

Sämtliche Tiere blieben am Leben. Die am 20. IX. vorgenommene Sektion ergab bei allen einen negativen Befund.

3. Familie V.

Mann 50 Jahr, früher Dachdecker, seit 6 Jahren krank und arbeitsunfähig, Endstadium der Tuberkulose, sehr viel Bazillen im Auswurf.

Frau 45 Jahr, rechte Spitze suspekt. Wenig Husten, kein Auswurf. Beide sind seit 25 Jahren verheiratet.

Arthur 23 Jahr, Dachdecker, anscheinend gesund.

Hermann 19 Jahr, Maurer, anscheinend gesund.

Emilie 18 Jahr, vor $^1/_2$ Jahr Empyema thoracis, schneidert mit der Mutter zusammen zu Hause.

Emma 14 Jahr, Dienstmädchen, z. Z. außer dem Hause, Spitzenkatarrh.

Hugo 8 Jahr, anämisch.

Gertrud 3 Jahr, anscheinend gesund.

Eine einzige mäßig saubere Stube mit drei Betten, 4, 5, 3^m. Mann liegt fiebernd im Bett, hustet unaufhörlich, reichlicher eitriger Auswurf, der in das Taschentuch entleert wird, selten nur in den Spucknapf.

Frau und Tochter sitzen ca. 2^m vom Bett entfernt, demselben und einander gegenüber, nähend.

Die beiden Kleinen spielen auf dem Fußboden. Die Frau schläft mit Gertrud, die erwachsene Tochter Emilie mit Hugo in einem Bett zusammen. Die erwachsenen Söhne schlafen in einer entfernteren Kammer. Gemeinsames Waschgeschirr und Handtuch, sehr schmutzig. Eßgeschirr promiscue. Bettwäsche alle 3 Wochen gewaschen.

Entnahme und Tierimpfung 28. VI.

Hugo. Meerschweinchen Nr. 1: 2^{ccm} unverdünnt. Verendet 8. IX, Schwellung und Verkäsung der präsakralen Portaldrüsen, des Netzes (wurstförmig); Tuberkulose der Milz. Schwellung der Bronchialdrüsen. Ein Tuberkel der Lunge.

Meerschweinchen Nr. 2: 2^{ccm} 1:100. Sektion 21. IX. Zwei kleine hirsekorngroße Knötchen im Netz. Dieselben werden mit Bouillon fein verrieben einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Bei der Sektion dieses am 2. XII. negativer Befund.

Meerschweinchen Nr. 3: Nagelschmutz subkutan: negativ.

Ebenso Entnahme von Emilie und Gertrud. Sämtliche geimpften Tiere bleiben am Leben; bei der Sektion negativer Befund. Also nur an den Händen Hugos (unverdünnte Bouillon) Bazillen.

4. Familie A.

Mann 47 Jahr. Vor 12 Jahren Lungenkatarrh, seit 2 Jahren dauernd krank und invalide.

Frau 49 Jahr, anscheinend gesund.

Die Eltern sind seit 20 Jahren verheiratet.

Tochter 14 Jahr, anämisch, Spitzenkatarrh.

Alfred 12 Jahr, gesund.



Der Mann hat mäßigen Auswurf mit ziemlich viel Bazillen; ein Bruder und eine Schwester an Phthise gestorben. Sieben Kinder starben im 1. Lebensjahr an Darmkatarrhen, Krämpfen, Schlag.

Zwei enge Zimmer, zusammen $2^1/_2$, 6, 3 m, ziemlich sauber. In einem Zimmer schläft der Vater, ihm gegenüber, $1^1/_2$ m entfernt, der Sohn, in der Kammer schlafen Frau und Tochter. Mann spuckt in einen mit Wasser gefüllten Spucknapf. Früher haben die Kinder jahrelang mit dem Vater in einem Bett zusammen geschlafen.

Gemeinsames Waschgeschirr. Eßgeschirr promiscue.

Ein Handtuch, alle 3 Tage gewechselt. Bettwäsche alle 4 Wochen gewechselt.

Entnahme von Adolf am 17. VII. Die mit 2 ccm unverdünnter, zehnfach verdünnter Bouillon und Nagelschmutz geimpften Tiere bleiben am Leben und ergeben bei der Sektion am 19. X. negativen Befund.

5. Familie D.

Mann vor 6 Jahren suicidium durch Erhängen, war lungenleidend.

Frau 47 Jahr, gesund.

Martha 10 Jahr, lungenkrank, ziemlich reichlich Auswurf mit viel Tuberkelbazillen.

Adolf 7 Jahr, gesund.

Außerdem arbeiten außer dem Hause, schlafen aber hier:

Ein 18jähriger Sohn, z. Z. wegen Unglücksfalls in der Klinik, klagt oft über Stiche in der Brust.

Ein 24jähriger Sohn, chronische Heiserkeit, kehlkopfleidend.

Ein 15jähriger Sohn, seit vielen Jahren lungenleidend.

Zwei Zimmer, ziemlich schmutzig, je $2^1/_2$, 4, 3 m.

In dem einen schlafen die erwachsenen Söhne in je einem Bett. In dem anderen schläft in je einem Bett die Mutter mit Adolf und die 15jährige Tochter mit Martha.

Bettwäsche alle 8 Tage gewechselt. Gemeinsames Waschbecken, ein Handtuch. Tochter spuckt in den Eimer, oft aber wohl auch auf die Erde. Gemeinsames Eßgeschirr.

Die Entnahme geschieht am 19. VII. von den Händen von Adolf und Martha. Impfung mit je 2 ccm unverdünnter, zehnfach verdünnter Schmutzbouillon und mit Nagelschmutz. Die Tiere bleiben sämtlich am Leben und ergaben bei der Sektion am 19. X. ein negatives Resultat.

6. Familie E.

Mann 41 Jahr, gesund.

Frau 38 Jahr, rechter Spitzenkatarrh, ziemlich viel Auswurf mit reichlich Tuberkelbazillen.

Beide sind seit 12 Jahren verheiratet.

Grete 12 Jahr, immer lungenkrank gewesen, z. Z. in der Walderholungsstätte.

Fritz 9 Jahr, anscheinend gesund.

Georg 6 Jahr, vor 2 Jahren Lungenkatarrh; z. Z. ohne Befund.

Anna 2 Jahr, stark vergrößerte Halsdrüsen.

Ein Kind klein gestorben.



Eine Stube, 4, $3^1/_2$, $2^1/_2$ m, sehr schmutzig.

Mann schläft mit Grete, Frau mit Anna, Fritz und Georg je in einem Bett. Bettwäsche alle 14 Tage gewechselt. Ein Waschbecken, ein Handtuch. Frau spuckt in den Eimer oder in den Ausguß, gibt an, die Infektiosität des Sputums wohl zu kennen.

Am 11. IX. werden die Hände von Fritz, Georg und Anna abgewaschen und der Nagelschmutz entnommen. Die Meerschweinchen erhalten je 2 ccm unverdünnter, zehnfach verdünnter Schmutzbouillon intraperitoneal und den Nagelschmutz subkutan. Die mit der Händebouillon von Fritz geimpften verenden am 20. IX. bzw. 2. X. an Peritonitis. Alle anderen bleiben am Leben und geben bei der Sektion am 11. XII. ein negatives Resultat.

Der schmutzige Bodensatz der Waschschüssel wird zwei Meerschweinchen intraperitoneal verimpft, beide gehen am 13. IX. an Peritonitis ein.

7. Familie Th.

Mann 32 Jahr, erblich belastet. Lungen- und Kehlkopftuberkulose, z. Z. im Hospital. Reichlich Auswurf, viel Tuberkelbazillen.

Frau 31 Jahr, rechte Spitze suspekt.

Beide sind seit 9 Jahren verheiratet.

Else 9 Jahr, Lungentuberkulose; geschwollene Halsdrüsen.

Otto 7 Jahr, anscheinend gesund.

Richard 5 Jahr, Lungentuberkulose; geschwollene Halsdrüsen.

Paul 3 Jahr, anscheinend gesund, außer skrofulöser Conjunctivitis, Blepharitis.

Ein Kind vor 1 Jahr an Lungentuberkulose gestorben.

Zwei sehr schmutzige Zimmer, 5, 4, $2^3/_4$ m; 3, 4, $2^3/_4$ m.

Mann schläft allein, Frau mit Otto, Richard mit Else, Otto mit Paul in je einem Bett. Gemeinsames Waschgeschirr. Zwei Handtücher. Bettwäsche alle 4 Wochen gewechselt. Gemeinsames Eßgeschirr.

Es wird viel auf die Erde gespuckt, obwohl die Mutter angibt, darauf zu achten, daß die beiden lungenkranken Kinder in den Ausguß oder in den Eimer spucken.

Entnahme am 13. IX. von den Händen von Else, Otto, Richard, Paul. Impfung mit je 2 ccm unverdünnter, zehnfach verdünnter Schmutzbouillon intraperitoneal und mit Nagelschmutz subkutan. Die mit unverdünnter Bouillon von Else und Richard geimpften Meerschweinchen gehen am 16. IX. an Peritonitis ein. Alle übrigen bleiben gesund und ergeben bei der Sektion negatives Resultat. Zwei mit dem Bodenschmutz der Waschschüssel subkutan geimpfte Tiere verenden am 15. IX. an einem blutig eitrigen Ödem der Rückenhaut.

8. Familie M.

Mann 46 Jahr, immer gesund gewesen.

Frau 46 Jahr, immer gesund gewesen.

Beide seit 23 Jahren verheiratet.

Richard 26 Jahr, seit 2 Jahren lungenkrank, liegt seit 3 Monaten im Bett, Lungen- und Kehlkopftuberkulose, hohes Fieber, viel Auswurf mit sehr viel Tuberkelbazillen. Vorgestern und heute Hämoptoë.



Klara 22 Jahr, blaß, Spitzenkatarrh, arbeitet außer dem Hause.
Martha 19 Jahr, arbeitet außer dem Hause.
Max 15 Jahr, arbeitet außer dem Hause.
Georg 17 Jahr, arbeitet außer dem Hause.
Fritz 11 Jahr, anscheinend gesund.
Paul 8 Jahr, anscheinend gesund.
Walter 7 Jahr, anscheinend gesund.

Drei ziemlich saubere Stuben. In der einen, in welcher der Kranke liegt, steht auch ca. $1^1/_2{}^m$ seitlich entfernt das Bett des Max. In dem Nebenzimmer schlafen in je einem Bett Paul und Walter, Klara und Martha.

Der Kranke hat gesondertes Eß- und Waschgeschirr.

Wäsche wird alle 14 Tage gewechselt.

Die Hände von Walter, Paul, Fritz werden am 22. IX. abgewaschen und der Nagelschmutz wird entnommen. Impfung mit je 2 ^{ccm} unverdünnter, zehnfach verdünnter Schmutzbouillon intraperitoneal, Nagelschmutz subkutan. Alle Tiere bleiben am Leben.

Bei der Sektion am 16. XII. zeigen alle Tiere negativen Befund.

Der Bodenschmutz des Waschbeckens des Kranken Richard wird mit Bouillon vermischt zwei Meerschweinchen subkutan injiziert. Von diesen geht das eine mit unverdünnter Bouillon geimpfte am 24. IX. an entzündlichem Ödem der Rückenhaut ein, das andere, welches zehnfach verdünnte Bouillon erhalten, zeigt bei der Sektion am 16. XII. allgemeine Miliartuberkulose.

9. Familie J.

Mann 43 Jahr, seit 2 Jahren Brustfellentzündung, lungenkrank.

Frau 36 Jahr, seit 5 Jahren lungenkrank, viel Auswurf morgens und abends. Beide reichlich Bazillen im Auswurf.

Beide seit 17 Jahren verheiratet.

Mutter der Frau J. war lungenkrank, gestorben vor 5 Jahren. Bis dahin hat sie Frau J. immer im Wochenbett gepflegt. Im Anschluß an das letzte Wochenbett bekam Frau J. Lungenkatarrh. Ihre Schwester ist auch tuberkulös.

Sieben Kinder gestorben, im Alter bis zu 6 Monaten; drei davon an Lungenkatarrh.

Luise 18 Jahr, anämisch.
Alfred 12 Jahr, rechte Spitze suspekt.
Hermann 9 Jahr, blaß, sonst gesund.
Eduard 7 Jahr, blaß, sonst gesund.
Oskar 2 Jahr, Bronchitis.

Eine Stube, $3^1/_2$, 3, $2^3/_4{}^m$, schmutzig, wie nur denkbar.

In einem Bett schläft Frau J. und Oskar, auf Stühlen dicht am Bett Luise, der Mann auf der Erde, Alfred und Hermann zusammen in einem Bett, ein Waschbecken, ein Handtuch.

Bettwäsche alle 8 Tage gewechselt.

Frau J. spuckt bei reichlicherem Auswurf in den Eimer, sonst benutzt sie das Taschentuch.

Am 24. IX. werden die Hände von Luise, Oskar, Eduard, Alfred, Hermann abgewaschen, der Nagelschmutz entnommen. Je 2 ^{ccm} unverdünnter, zehn-



fach verdünnter Schmutzbouillon werden subkutan verimpft. (Von hier ab werden alle Verimpfungen subkutan gemacht; der Nagelschmutz in eine Hauttasche.) Die Meerschweinchen bleiben am Leben und ergeben bei der Sektion am 20. XII. ein negatives Resultat. Zwei mit dem Bodenschmutz der Waschschüssel subkutan geimpfte Tiere verenden am 26. IX. an einer beginnenden Phlegmone.

10. Familie Kr.

Mann 39 Jahr, immer gesund.

Frau 37 Jahr, seit 3 Jahren leidend; ziemlich viel Auswurf mit reichlich Bazillen.

Beide sind seit 15 Jahren verheiratet.

Arthur 13 Jahr, anscheinend gesund.

Erich 11 Jahr, Spitzenkatarrh, mäßiger Auswurf mit Bazillen.

Walter 9 Jahr, Bronchitis.

Eine Stube, 4, $4^1/_2$, 3 ^{m}, ziemlich sauber.

Drei Betten, in einem schläft der Mann, in dem zweiten die Frau mit Walter, im dritten Arthur und Erich.

Ein Waschbecken und gemeinsames Handtuch.

Wäsche alle 14 Tage gewechselt.

Am 2. X. werden die Hände von Walter, Erich und Arthur abgewaschen. Je 2 ^{ccm} unverdünnter und zehnfach verdünnter Schmutzbouillon werden subkutan verimpft. Der Nagelschmutz in eine Hauttasche. Alle Tiere bleiben am Leben und zeigen bei der Sektion am 3. I. ein negatives Resultat. Zwei mit Waschschüsselbodensatz geimpfte Tiere gehen am 3. Tage nach der Impfung ein, entzündliches Ödem der Rückenhaut.

Ein zweite Reihe von Untersuchungen wurde im Winter 1906/07 ausgeführt. Hierbei sollte insbesondere auch der Fußboden, und zwar der Teil, welcher täglich begangen wird und auf dem die Kinder herumrutschen, auf das Vorhandensein von Tuberkelbazillen geprüft werden. Ferner wurden für weitere Händeuntersuchungen nur solche Familien herangezogen, in welchen „Rutschkinder“ vorhanden waren.

Die Fußbodenuntersuchungen wurden so ausgeführt, daß ca. 1 ^{m} Raum mit sterilen Gummiwischern, in der ersten Hälfte der Untersuchungen trocken, in der zweiten feucht mit Bouillon, abgewischt wurde. Der zusammengewischte Staub wurde mit steriler Bouillon, ca. 3 bis 4 ^{ccm}, fein vermischt, geschüttelt, und diese Schmutzbouillon wurde teils unverdünnt, teils in Verdünnungen Meerschweinchen subkutan einverleibt.

11. Familie G.

Mann 36 Jahr, seit 6 Jahren verheiratet.

Frau 28 Jahr, seit 6 Jahren verheiratet.

Else 4 Jahr, rhachitisch, läuft noch schlecht, sitzt und rutscht viel.

Heinrich 2 Jahr, rhachitisch, läuft noch schlecht, sitzt und rutscht viel.



Der Mann ist seit 4 Jahren lungenleidend, seit $1^1/_2$ Jahr invalid. Reichlich Auswurf mit viel Tuberkelbazillen, spuckt in den mit Wasser gefüllten Eimer, gibt aber zu, namentlich auch nachts während des Schlafes aus dem Bett heraus auf die Erde zu spucken.

Eine Stube, $3^1/_2$, 4, 3 ^{m}, ziemlich schmutzig. In einem Bett schläft der Mann mit Heinrich, in dem anderen die Frau mit Else. — Ein Waschgeschirr, ein Handtuch. Bettwäsche alle 14 Tage gewechselt. Die Stube wird täglich am Morgen ausgekehrt, alle 4 Wochen mit Schmierseife gescheuert.

a) Bodenstaubentnahme, trocken, und Impfung 30. XI.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ^{ccm} Schmutzbouillon unverdünnt subkutan. Sektion 6. III.: Äußere Lymphdrüsen geschwollen, z. T. verkäst. Milz enorm geschwollen, mit verkästen Knoten durchsetzt, ebenso Leber. Bronchialdrüse geschwollen, z. T. verkäst. Lungen mit zahlreichen grauen und auch verkästen Knoten durchsetzt.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ^{ccm} einer zehnfachen Verdünnung. Sektion: Tuberkulose der äußeren Lymphdrüsen, Milz. Einige Knoten der Leber. Portaldrüse verkäst.

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ^{ccm} 1:100facher Verdünnung. Negativer Befund.

b) Kinderhände abgewaschen.

Else. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ^{ccm} unverdünnt subkutan. Negativer Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 1:10 subkutan. Negativer Befund.

Heinrich. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ^{ccm} unverdünnt. Sektion: Rechte Inguinaldrüsen vergrößert, eine verkäst. In der Milz mehrere Knötchen (mikroskopisch Tuberkelbazillen).

Meerschweinchen Nr. 2: 1:10 negativ.

12. Familie St.

Der Mann ist vor 1 Jahr, 39 Jahr alt, an Tuberkulose gestorben. Die Frau, 36 Jahr alt, ist seit 3 Jahren lungenleidend, ziemlich viel Auswurf mit reichlichen Bazillen; sie lebt mit drei Kindern, 12, 10 und 8 Jahre alt, in einer Stube und Kammer; sie selbst schläft mit der jüngsten Tochter in einem Bett; die beiden anderen Söhne zusammen in dem zweiten Bett; die Kinder anscheinend gesund; das 8jährige Mädchen Bronchitis. Gemeinsames Waschgeschirr und Handtuch. Eßgeschirr promiscue. Bettwäsche alle 3 Wochen gewechselt. — Der Auswurf wird ins Taschentuch entleert. Der Fußboden wird zwei- bis dreimal wöchentlich gefegt; alle Monate gescheuert.

Bodenstaubentnahme, trocken, 30. XI. auf drei Meerschweinchen verimpft.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ^{ccm} unverdünnt, subkutan. Eingegangen am 1. XII. Malignes Ödem.

Meerschweinchen Nr. 2: 1:10. Sektion 6. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1:100. Sektion 6. III. negativ.

13. Familie K.

Mann 30 Jahr, gesund.

Frau 25 Jahr, seit $1^1/_2$ Jahren lungenkrank.

Beide sind seit 3 Jahren verheiratet.

Die Frau hat viel Auswurf mit reichlich Bazillen, ziemlich viel bettlägerig, wird von ihrer Mutter verpflegt, welche in der Nähe wohnt.

Otto $1^1/_2$ Jahr, anscheinend gesund.

Eine enge Stube, 3, $3^1/_2$, $2^3/_4$ m, mäßig sauber.

Zwei Betten, in dem einen schläft der Vater mit Otto, in dem anderen die Frau. Zwischenraum zwischen den Betten ca. $1^1/_2$ m. Ein Waschbecken, ein Handtuch. Bettwäsche alle 3 Wochen gewechselt. Das Sputum wird in einen mit Wasser gefüllten Napf entleert; es scheint jedoch auch, als ob der Boden daneben verunreinigt wird. Der Fußboden wird alle 2 bis 3 Tage ausgefegt; gescheuert alle Vierteljahr.

a) Bodenstaubentnahme trocken, 4. XII. auf drei Meerschweinchen verimpft.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ccm unverdünnt subkutan. Sektion 7. III: Äußere Lymphdrüsen der injizierten Seite geschwollen, eine verkäst. In der Milz zwei graue submiliare, ein verkäster Knoten (mikroskopisch Tuberkelbazillen).

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ccm 1:10. Eingegangen 6. XII. Ödem.

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ccm 1:100. Sektion 7. III. negativ.

b) Otto. Hände.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt. Sektion 7. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 1:10. Sektion 7. III. negativ.

14. Familie R.

Mann 38 Jahr, gesund.

Frau 37 Jahr, blaß, Spitzenkatarrh?

Beide seit 10 Jahren verheiratet.

Mutter der Frau 64 Jahr, Phthise, ziemlich viel Auswurf, namentlich morgens und abends mit reichlich Bazillen.

Zwei Kinder gestorben.

Friedrich $2^1/_4$ Jahr, anscheinend gesund.

Gertrud $^3/_4$ Jahr, anscheinend gesund.

Eine Stube, 3, 4, 3 m, mäßig sauber, eine kleine Küche. In einer engen Kammer neben der Stube schläft die Mutter der Frau; in dieser Kammer ist der Fußboden ziemlich stark mit Sputum verunreinigt. Tagsüber hält sich die alte Frau beständig in der Wohnstube auf und benutzt für den Auswurf Papier, welches nach einiger Zeit immer wieder verbrannt wird.

Frau R. hat einen langdauernden leichten Husten ohne Auswurf. Der Fußboden wird täglich gekehrt, alle 8 Tage gescheuert. In der Wohnstube zwei Betten; in einem schläft der Mann mit Friedrich, in dem anderen die Frau mit Gertrud. — Gemeinsames Waschgeschirr, ein Handtuch. — Bettwäsche alle 3 Wochen gewechselt.

a) Bodenstaubentnahme trocken und Impfung am 8. XII.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ccm unverdünnt, eingegangen am 12. XII. Phlegmone; beginnende Eiterung.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ccm 1:10. Sektion 7. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ccm 1:100. Sektion 7. III. negativ.

b) Kinderhände abgewaschen.

Friedrich. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt. Sektion 7. III. Tuberkulose der äußeren Lymphdrüsen, der Milz, Leber.



Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 1:10. Sektion negativ.

Gertrud. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt. Sektion 7. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 1:10. Sektion 7. III. negativ.

15. Familie B.

Mann 27 Jahr.

Frau 29 Jahr, gesund.

Beide verheiratet seit 3 Jahren.

Hans 2 Jahr, gesund.

Der Mann ist im Endstadium der Tuberkulose; liegt sehr viel im Bett, Fieber, Nachtschweiße, viel Auswurf, reichlich Tuberkelbazillen.

Eine kleine Stube 3, 4, 3 m, ziemlich sauber. Zwei Betten auf ca. $1^1/_2$ m Entfernung einander gegenüber, Frau zusammen mit Hans in einem derselben.

Bettwäsche alle 14 Tage gewechselt. — Für den Mann gesondertes Waschgeschirr und Handtuch, seit er bettlägerig ist. Auswurf in einen mit Wasser gefüllten Eimer entleert, vielfach in das Taschentuch; wenn der Mann außerhalb des Bettes auf dem Sofa sitzt, gelangt Sputum auch auf die Erde.

Die Stube wird alle 8 Tage gescheuert, täglich trocken gefegt.

a) Bodenstaubentnahme und Impfung am 8. XII.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ccm unverdünnt, eingegangen 10. XII. Ödem.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ccm 1:10. Sektion 10. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ccm 1:100. Sektion 10. III. negativ.

b) Hans. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt. Sektion 10. III. negativ.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 1:10. Sektion 10. III. negativ.

16. Familie B.

Mann 54 Jahr.

Frau 48 Jahr, gesund.

Beide verheiratet seit 26 Jahren.

Drei erwachsene Kinder, welche außer dem Hause arbeiten. Der Mann ist seit 6 Jahren lungenkrank, mäßiger Auswurf mit reichlich Tuberkelbazillen.

Eine größere Stube 3, 4, 3 m mit drei Betten, eine kleinere $2^1/_2$, $3^1/_2$, 3 m mit zwei Betten; ziemlich schmutzig. In der ersteren schlafen die Eltern und die jüngste Tochter, in der anderen die Söhne. — Gemeinsames Waschgeschirr und Handtuch, welches alle Tage gewechselt wird. Bettwäsche alle 3 Wochen gewechselt. Der Auswurf wird in einen trockenen Spucknapf entleert; oft auch daneben. Die Stuben werden alle 2 Tage ausgefegt, alle 2 Monate gescheuert.

Bodenentnahme aus dem größeren Zimmer. **Feucht.** 12. XII.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ccm unverdünnt subkutan. Ödem, verendet 16. XII.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ccm 1:100. Sektion 10. III. Tuberkulose der äußeren Lymphdrüsen, Milz, Leber, Bronchialdrüsen geschwollen, in der Lunge einige graue submiliare Knötchen (mikr. Tuberkulose).

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ccm 1:1000 negativ.



17. Familie M.

Mann 41 Jahr, soll gesund sein.

Frau vor $^1/_2$ Jahr an Phthise gestorben.

Martha 17 Jahr, lungenleidend, viel Husten und reichlichen Auswurf mit Bazillen, führt den Haushalt.

Drei jüngere Kinder im Alter von 14, 13, 11 Jahren; der 13jährige Sohn suspekte rechte Lungenspitze.

Eine Stube 4, $4^1/_2$, 3^m, ziemlich sauber; große Armut.

Drei Betten, in dem einen schläft der Vater, Martha mit der jüngsten Schwester in dem anderen; die zwei mittleren Schwestern zusammen im dritten. — Gemeinsames Waschgeschirr, ein Handtuch. Bettwäsche alle 4 Wochen gewechselt. Martha geht mit ihrem Auswurf ziemlich achtlos um. Die Stube wird täglich gefegt, alle 14 Tage gescheuert.

Bodenstaubentnahme. Feucht abgewischt 19. XII.

Meerschweinchen Nr. 1: 1^{ccm} unverdünnt. Sektion 12. III. Knoten, feste harte Narbe an der Impfstelle, welche einem nach der Impfung aufgetretenen Abszeß entspricht. Keine Spur von Tuberkulose.

Meerschweinchen Nr. 2: 1^{ccm} 1:100. Negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1^{ccm} 1:1000. Negativ.

18. Familie H.

Mann 38 Jahr, gesund.

Frau 34 Jahr, seit 4 Jahren lungenkrank.

Beide seit 10 Jahren verheiratet.

Die Frau ist sehr abgemagert, viel Auswurf mit reichlich Bazillen.

Gertrud 9 Jahr, Spitzenkatarrh.

Georg 6 Jahr, anscheinend gesund.

Emma $2^3/_4$ Jahr, geschwollene Halslymphdrüsen.

Otto 1 Jahr, rhachitisch, sonst anscheinend gesund.

Eine Stube, ziemlich schmutzig und verwahrlost, 3, $4^1/_2$, 3^m.

Drei Betten: in dem einen schläft der Mann mit Otto, in dem zweiten die Frau, Georg und Emma in dem dritten, Gertrud schläft auf dem Sofa. — Ein Waschbecken, ein Handtuch. Die Frau entleert meistens das Sputum in den Eimer, oft aber auch in das Taschentuch, oder nachts auf die Erde. Die Stube wird alle 2 bis 3 Tage gefegt, gescheuert alle 2 bis 3 Monate.

a) Bodenstaubentnahme, feucht 4. I.

Meerschweinchen Nr. 1: 1^{ccm} unverdünnt. Sektion 23. III. Äußere Lymphdrüsen geschwollen, zum Teil verkäst, einige graue Knoten der Milz.

Meerschweinchen Nr. 2: 1^{ccm} 1:100. Sektion negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1:1000. Sektion negativ.

b) Kinderhände.

Emma. Meerschweinchen Nr. 1: 2^{ccm} unverdünnt. Sektion negativ.

Meerschweinchen Nr. 2: 2^{ccm} 1:100. Sektion negativ.

Otto. Meerschweinchen Nr. 1: 2^{ccm} unverdünnt. Eingegangen 10. I. Abszeß.

Meerschweinchen Nr. 2: 2^{ccm} 1:100. Negativ.



19. Familie L.

Mann 28 Jahr, gesund.

Frau 34 Jahr. Tuberkulose der rechten Lunge. Verheiratet in zweiter Ehe, seit 2 Jahren. Die Frau hat starken Husten, ziemlich viel Auswurf mit reichlich Bazillen.

Der erste Mann ist an Tuberkulose vor 4 Jahren gestorben.

Helene 6 Jahr, anämisch.

Richard $1^1/_2$ Jahr anämisch.

Eine Stube 3, 4, 3 ^{m}, ziemlich unordentlich und unsauber. Zwei Betten, in dem einen schläft der Mann, die Frau mit Richard in dem anderen, Helene auf dem Sofa. Gemeinsames Waschbecken, Handtuch. Sputum in Spucknapf entleert, der Boden um den Napf mit Sputum bedeckt. Der Fußboden täglich (?) gefegt, alle 4 Wochen gescheuert.

a) Bodenstaubentnahme, feucht, 6. I.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ^{ccm} unverdünnt. Eingegangen 20. I. Beginnnende Abszedierung.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ^{ccm} 1:100. Sektion 23. III. Schwellung der äußeren Lymphdrüsen und Verkäsung. Verkäste Knoten in Milz und Leber. Tuberkulose.

Meerschweinchen Nr. 3: 1 ^{ccm} 1:1000. Negativ.

b) Kinderhände abgewaschen.

Richard. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ^{ccm} unverdünnt. Sektion 23. III. Äußere Lymphdrüsen der infizierten Seite verkäst, der anderen geschwollen. In Milz, Leber, Lunge verkäste Knoten. Bronchialdrüsen geschwollen und verkäst. Tuberkulose.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ^{ccm} 1:100. Ebenfalls positiv.

20. Familie G.

Mann 31 Jahr, vor $^1/_2$ Jahr Hämoptoë, starker Husten, viel Auswurf mit reichlich Bazillen.

Frau 26 Jahr, gesund.

Beide sind seit 4 Jahren verheiratet.

Helene $2^3/_4$ Jahr, gesund.

Fritz 1 Jahr, gesund.

Eine ziemlich saubere Stube $3^1/_2$, $4^1/_2$, 3 ^{m}. Drei Betten: Mann, Frau, Kinder schlafen zusammen.

Mann ist arbeitsunfähig und den ganzen Tag in der Stube, er spuckt in den Eimer oder auch in den Spucknapf. Ein Waschgeschirr, ein Handtuch. Stube alle Tage gefegt, alle 8 Tage gescheuert.

a) Bodenstaubentnahme und Impfung am 8. I.

Meerschweinchen Nr. 1: 1 ^{ccm} unverdünnt. Eingegangen 14. I. Abszeß.

Meerschweinchen Nr. 2: 1 ^{ccm} 100 facher Verdünnung. Sektion 23. III. Negativ.

Meerschweinchen Nr. 3: 1000 fache Verdünnung. Eingegangen. Abszeß.

b) Kinderhände abgewaschen.

Helene. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ^{ccm} unverdünnt. Eingegangen. 10. I. Ödem.



Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 100 facher Verdünnung. Sektion 23. III. Negativ.

Fritz. Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt. Eingegangen 10. I. Ödem.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 100 facher Verdünnung. Sektion 23. III. Negativ.

Die Ergebnisse beider Untersuchungen sind folgende:

1. Kinderhände. In der ersten Reihe wurden unter 31 Kindern bei einem, in der zweiten Reihe unter 11 Kindern bei 3 Tuberkelbazillen gefunden; einmal noch bei einer Verdünnung 1:100. Der häufigere Befund in der zweiten Reihe erklärt sich hauptsächlich daraus, daß diese im Winter angestellt wurde, wo die Kinder dauernd sich in der wenig gereinigten Wohnung aufhielten. Auch waren die Kinder der ersten Reihe durchschnittlich etwas älter und sauberer. — Im ganzen sind unter 42 Kindern 4 mit Tuberkelbazillen behaftet gewesen, und zwar sind sicher auch die minimalsten Mengen aufgefunden, da die Meerschweinchenimpfung ein außerordentlich feines Reagens ist, sobald nicht zu häufig vorzeitiger Tod der Tiere eintritt. Letzteres war in meinen Versuchen nur selten der Fall; unter 106 mit Händewaschbouillon geimpften Meerschweinchen blieben 97 am Leben und kamen nach 3 bis 4 Monaten zur Sektion.

2. Fußboden. 10 Proben wurden 30 Meerschweinchen eingeimpft; von den Tieren gingen 8 vorzeitig ein. Von den 22 überlebenden wurden 2 mit trocknem Staub geimpfte tuberkulös; ferner 5 mit feucht entnommenem Material, und zwar von diesen 2 auch durch das 1:100 verdünnte Material.

Eigentlich hatte ich eine erheblich größere Ausbeute erwartet. Es handelte sich ja nicht etwa um Entnahmen unter durchschnittlichen Verhältnissen, so daß man von den Ergebnissen auf die Verbreitung der Tuberkelbazillen in Wohnungen im allgemeinen hätte schließen können; sondern durchweg lagen Behausungen der allerelendesten Art vor, die aus einer sehr großen Zahl von Wohnungen mit möglichen Infektionsgelegenheiten ausgewählt waren. Unzählige Male habe ich eine Familie, deren Verhältnisse mir als geeignet für Kontaktinfektion bezeichnet war, in meine Untersuchungsreihe gar nicht mit aufgenommen, weil schon dem äußeren Anblick nach eine etwas größere Reinlichkeit und eine gewisse Vorsicht im Verkehr mit dem Kranken zutage trat. Wie die Armenärzte mir übereinstimmend versicherten, ist eine so arge Vernachlässigung der Wohnung, wie ich sie suchte und bei der Mehrzahl der untersuchten Familien auch schließlich fand, selbst in Breslau außerordentlich selten. Einige Armenärzte erklärten, Wohnungen, in denen ein Phthisiker rücksichtslos auf den Fußboden spucke, werde ich überhaupt nicht



finden. — In dieser Beziehung hat offenbar die Anerkennung der Tuberkulose als übertragbare Krankheit viel Wandel gegen früher geschaffen. Der unermüdliche Hinweis von seiten der Ärzte, die seit den Krankenkassengesetzen in weit größerem Umfang als früher auch bei chronischen und unheilbaren Tuberkulosen zugezogen werden; der persönliche Einfluß und die Ratschläge der Krankenschwestern und der Beauftragten der Hilfsvereine und Fürsorgestellen, das gute Beispiel, welches die Kranken in den Krankenhäusern, Sanatorien und Erholungsstätten vor Augen haben, — alles das hat sicher auf weite Bevölkerungskreise Eindruck gemacht und erzieherisch gewirkt. Auch in den ärmsten und indolentesten Familien weiß man, daß es für die Umgebung des Kranken gefährlich ist, wenn dieser ein Sputum achtlos verstreut. Nur sehr selten begegnet man daher jetzt noch in den Wohnungen grob sichtbaren Verunreinigungen durch Sputum; eigentlich nur bei kranken Kindern, die auf sich selbst angewiesen sind, und bei Potatoren, in denen der Alkohol jedes Gefühl der Verantwortlichkeit ertötet hat (unter meinen Familien zwei Fälle).

In den von mir ausgewählten Wohnungen hatte ich eigentlich durchweg eine Beschmutzung der Kinderhände mit Tuberkelbazillen und eine Ausstreuung von Tuberkelbazillen auf dem Fußboden erwartet. Tatsächlich war aber in der Hälfte der untersuchten zehn Wohnungen trotz extremster Unsauberkeit der betretene Teil des Fußbodens frei von Tuberkelbazillen, und nur zweimal fanden sich von letzteren genügende Mengen, um auch noch in Verdünnungen Tiere zu infizieren. Vor allem aber wurden nur 9·5 Prozent der Kinderhände tuberkelbazillenhaltig gefunden, während 90 Prozent frei davon waren.

Ich glaube, daß wir danach unsere Vorstellungen über die Bedeutung und Frequenz der Kontaktinfektion doch etwas werden einschränken müssen. Nur in relativ seltenen Fällen, bei sehr ungünstigen Wohnungsverhältnissen, Armut und Unsauberkeit wird man annehmen dürfen, daß häufig, ja mit einer gewissen Regelmäßigkeit bei Kindern mit Hilfe der Finger Importe von Tuberkelbazillen stattfinden. In breiteren Schichten der Bevölkerung werden dagegen diese Importe nur gelegentlich stattfinden, und dann selten in ausreichender Menge und Wiederholung, um Infektion hervorzurufen.

Auch ist nach meinen Beobachtungen die Vorstellung kaum richtig, daß, wenn die Kinder Tuberkelbazillen an die Finger bekommen, diese in erster Linie vom Fußboden herstammen. Das kann vorkommen, wie einige positive Ergebnisse meiner Untersuchungen zeigen; aber wohl stets sind in solchen Wohnungen noch andere Infektionsgelegenheiten vorhanden, die leichter den Übergang von Tuberkelbazillen an die Hände

vermitteln. Die ins Taschentuch entleerten oder an die Kleidung gewischten Sputumreste werden vermutlich häufiger als Infektionsquelle in Betracht kommen, sobald ein intimer Verkehr zwischen dem Kranken und den Kindern besteht; und ein solcher Verkehr ist nach meinen Beobachtungen geradezu die Regel. Wenn nicht das Kind mit dem Kranken in einem Bette schläft, so ist es doch am Tage gewöhnlich für längere Zeiten in naher Berührung mit dem Kranken, der meist zu nichts anderem als zur Kinderwartung und -unterhaltung geeignet ist; und dadurch hat das Kind reichlichste Gelegenheit, die Finger mit frischem, noch feuchtem oder angetrocknetem Sputum zu imprägnieren.

Um die Gefahr der Kontaktinfektion im Kindesalter richtig einzuschätzen, muß dann aber außerdem das etwaige gleichzeitige Inkrafttreten der sonstigen Infektionswege in Rechnung gezogen werden. Die durch Kontakte ausgelöste Deglutitionstuberkulose entwickelt sich meist langsam und nach wiederholten Importen, beginnt in den regionären Lymyhdrüsen, beim Eindringen der Bazillen von der Schleimhaut des Mundes, der Nase, des Rachens und der Rachenadnexa in den Halsdrüsen, beim Eindringen vom Darm in den Mesenterialdrüsen; schreitet von da aus langsam, oft mit jahrelangen Pausen fort und liefert die wechselndsten Bilder in bezug auf Krankheitsverlauf und Ausgang. Findet aber neben den Kontakten eine Aufnahme von Tuberkelbazillen durch Inhalation statt, dann kommt es zu einer beim Kinde wohl stets rasch tödlich verlaufenden Lungentuberkulose oder zu einer längere Zeit latenten Bronchialdrüsentuberkulose. Die verschiedensten Kombinationen können dadurch zustande kommen, daß die Kontaktinfektion eine Zeitlang allein in Betracht gekommen ist und daß eine Drüsentuberkulose sich bereits etabliert hat, wenn die Inhalationsinfektion hinzukommt; oder daß letztere zu gleicher Zeit bzw. sogar als die frühere sich entwickelt. Jedenfalls ist da, wo zu Kontaktinfektion reichlich Gelegenheit gegeben ist, sehr häufig auch das Einatmen von Hustentröpfchen des Phthisikers, eventuell auch von Staub, in Betracht zu ziehen. Gerade Kinder, die so viel in nächster Nähe des Kranken sich aufhalten, werden in dieser Beziehung stark exponiert sein (vgl. unter meinen Beobachtungen Familie L., wo das Kind fortwährend in der Nähe, auch im Bett der phthisischen Mutter ist; Familie M., wo das Kind immer um den phthisischen Vater ist; Familie R., wo das Kind viel auf dem Schoß der phthisischen Großmutter sitzt). Und wenn in solcher Weise Aufnahme von Tuberkelbazillen durch Inhalation möglich ist, die schon in viel geringeren Dosen schwere Infektion verursacht, dann bildet eben diese Infektionsgelegenheit und nicht die Gelegenheit zu Kontakten die wesentliche Gefahr. Erst dann, wenn Inhalationsinfektion ausgeschlossen ist, sei es, daß naher



persönlicher Verkehr mit dem Phthisiker **nicht** besteht, sei es, daß dieser längere Zeit hindurch oder wenigstens zu den Zeiten, wo die Kinder mit ihm zusammen sind, keine tuberkelbazillenhaltigen Tröpfchen verstreut, fangen die Kontakte an, in den Vordergrund des Interesses zu rücken.

Erwägt man dies alles, so wird man denen nicht beistimmen können, die, weil sie in Polikliniken und bei armen Familien gelegentlich Kontaktinfektionen bei Kindern beobachtet haben, eine sehr große Verbreitung dieser Art von Infektion folgern. Wir sehen vielmehr, daß **nur unter ausnahmsweise ungünstigen Wohnungsverhältnissen** dieser Infektionsmodus beachtenswert wird und auch **nur dann, wenn** gefährlichere und **rascher wirksame Übertragungen nicht in Betracht kommen.**

Eine besondere Stütze hat anscheinend die Lehre von der großen Bedeutung der Kontaktinfektionen für die Tuberkulose der Kinder neuerdings durch die von Bartel und Spieler zuerst angestellten Meerschweinchenversuche in Phthisikerwohnungen erhalten, welche ein Bild der sogenannten „Schmutz- und Schmierinfektion" des Kindesalters im Tierversuch möglichst getreu wiedergeben sollen.

Zu diesem Zweck wurden Meerschweinchen in die einzimmerige Wohnung einer Familie gebracht, deren sämtliche Mitglieder — Mutter und drei Kinder — deutliche Lungentuberkulose hatten und stark husteten. Bis auf eine Anzahl Tiere, die zumeist in einer Kiste gehalten wurden, hatten alle Tiere volle Bewegungsfreiheit. „Dabei dienten sie den Kindern als willkommenes Spielobjekt." Unter 27 Tieren gelang es bei 17, in den in Betracht kommenden regionären lymphatischen Geweben des Verdauungs- und Respirationstraktus die Anwesenheit von Tuberkelbazillen nachzuweisen.

Später haben Bartel und Spieler noch einmal in einer Phthisikerfamilie acht Meerschweinchen 23 Tage sich aufhalten lassen. Die Wohnungsverhältnisse entsprachen „etwas besseren sozialen Verhältnissen und mehr den Anforderungen der Hygiene, als es in der Familie der früheren Versuchsreihe der Fall war". Von den acht Tieren ging nur eines nach sehr langer Zeit ($6\,^1/_2$ Monate) an Tuberkulose zugrunde. Auf die bei einigen anderen Tieren beobachteten Erscheinungen (höherer Agglutinationstiter des Blutes, Marasmus, nicht tuberkulöse Pleuritis) wollen die Verfasser selbst keine Schlüsse aufbauen.

Auch aus diesen Versuchen wird man nur schließen können, daß Phthisikerwohnungen vorkommen mit so starker Verstreuung von Tuberkelbazillen, daß selbst dort gehaltene Meerschweinchen „spontan" infiziert werden, sei es durch Anhusten seitens der Kranken, sei es durch Ein-

atmen von tuberkelbazillenhaltigem Staub, oder durch Fressen aus den Händen der Kranken bzw. von Nahrung, die mit Sputum verunreinigt ist. Aber die Verhältnisse, die zu einem Resultat führten, waren doch ganz extreme, mühsam ausgesuchte; und sobald der Versuch unter weniger extremen Verhältnissen wiederholt wurde, hatte er ein entsprechend geringeres Ergebnis. Wir können also nur folgern, daß es phthisische Familien gibt, in denen sogar eine Spontaninfektion von Meerschweinchen von irgend einer Infektionsgelegenheit aus zustande kommen kann. Das entspricht auch meinen eigenen Untersuchungen. In der ersten Bartelschen Versuchsreihe sind die Verhältnisse vielleicht ähnlich denen in meinen Familien Nr. 11, 18 und 19. Aber es würde doch völlig unzulässig sein, aus diesen extremen Fällen Regeln abzuleiten und darauf Frequenzziffern aufzubauen.

Vollends unrichtig würde es ferner sein, aus diesen Meerschweinchenübertragungen auf die Bedeutung gerade der Kontaktinfektion im Kindesalter Schlüsse zu ziehen, wie das namentlich Schlossmann tut. Wie ich oben schon anführte, kommen ja für die Spontaninfektion der Meerschweinchen eine ganze Reihe von Möglichkeiten in Betracht; und mir scheint, die Kontaktinfektion in der Art, wie sie beim kriechenden Kinde eine Rolle spielt, und als „Schmutz- und Schmierinfektion" beschrieben wird, ist eigentlich von diesen die allerunwahrscheinlichste. Ich habe nie beobachten können, daß Meerschweinchen Gegenstände belecken oder anzunagen versuchen; sie bringen gar nicht alles mögliche in den Mund, wie es Kinder tun, sondern nur Nahrung, und über diese orientieren sie sich durch Schnuppern und Schnüffeln, also durch den Geruch bei kräftigen Inspirationen. Schon Cornet hat den Einwand erhoben, daß Spontantuberkulose bei Meerschweinchen meist reine Inhalationstuberkulose sei. Dem möchte ich beistimmen; die Tiere sind durch ihre Lebensgewohnheiten für Inhalationstuberkulose jedenfalls weit mehr disponiert, als für Kontaktinfektionen. Ich habe es — namentlich weil der Satz, die Spontaninfektion der Meerschweinchen sei ein getreues Abbild der Kontaktinfektion der Kinder in immer weiteren Kreisen nachgesprochen wird — für der Mühe wert gehalten, in einer kleinen besonderen Versuchsreihe festzustellen, ob wirklich Meerschweinchen durch Kontakte mit Sputum sich infizieren.

Vier Meerschweinchen wurden 8 Tage lang in einen Käfig gesperrt. Ein Brett, welches den Boden des Käfigs etwa zur Hälfte bedeckte, wurde jeden Morgen mit virulentem, bazillenhaltigem Sputum über und über bestrichen und nach dem Trocknen in den Käfig gebracht. Man sah an jedem Morgen an dem Schmutz, daß die Tiere ordentlich auf dem Brett herumgelaufen waren.



Vier andere Meerschweinchen wurden 8 Tage lang in einem Käfig gehalten, in welchem an Stelle des Brettes jeden Morgen frisch mit Sputum bestrichene Holzklötzchen und Holzstäbe nach dem Trocknen gebracht wurden. Auch diese Klötze und Stäbe waren frühmorgens immer sichtlich schmutzig.

Alle acht Tiere blieben völlig gesund und wiesen bei der Sektion nach 4 Monaten nicht das geringste Anzeichen einer tuberkulösen Erkrankung auf.

Ein mit dem Sputum geimpftes Kontrolltier ging nach 4 Wochen an schwerster allgemeiner Tuberkulose ein.

Andererseits infizierten sich Meerschweinchen in einem Kasten mit bazillenhaltigem Staub relativ leicht.

In einem Glaskasten, 60, 60, 80 ^{cm}, wurde sputumhaltiger Lehm versprayt. Derselbe wurde so gewonnen, daß virulentes Sputum in einem Reibeglase bei 37° getrocknet, fein verrieben und sofort mit dem aufs feinste pulverisiertem, gleichfalls getrocknetem Lehmstaub vermischt wurde. 2 Stunden später, nachdem sich der Staub in dem Glaskasten gesenkt hatte, wurden vier Meerschweinchen hineingesetzt, welche ca. 7 Stunden darin verblieben. Sie wurden nach dem Herausnehmen gut mit Sublimat abgewaschen. Zwei dieser Tiere gingen nach ca. 7 bis 8 Wochen an schwerer, allgemeiner Tuberkulose ein. Die anderen beiden Tiere erwiesen sich bei der Sektion ohne Krankheitsbefund.

Dieser Versuch wurde noch einmal wiederholt, doch wurden an Stelle des Lehms feinste Nesseltuchfasern mit dem Sputum vermengt. Auch hier zeigte ein Tier bei der Sektion, 8 Wochen nach der Inhalation, eine schwere allgemeine Tuberkulose.

Ich glaube, man wird sich daher vorstellen müssen, daß, ebenso wie in diesen Versuchen, auch in dem Bartel-Spielerschen Experiment die Infektion der Meerschweinchen zum Teil durch Inhalation des auf dem Boden und in den Winkeln abgelagerten bazillenhaltigen Staubes oder durch direkte Inhalation der ausgehusteten bazillenhaltigen Tröpfchen beim Spielen mit den Kindern erfolgte. In denjenigen Fällen dagegen, wo die Sektion deutlich auf intestinale Infektion hinwies, wird man am ehesten vermuten dürfen, daß die den Meerschweinchen vorgesetzte Nahrung mit Sputum verunreinigt war, bzw. daß inhalierter tuberkelbazillenhaltiger Staub verschluckt wurde.

Alle Beobachtungen stimmen somit dahin überein, daß die Kontaktinfektion im Kindesalter in den letzten Jahren eine Überschätzung erfahren hat, die nicht begründet ist. Daß sie unter ungünstigen sozialen und hygienischen Verhältnissen eine Rolle spielt, soll nicht geleugnet werden; aber die Behauptung, daß sie vorwiegend oder zu einem sehr erheblichen Prozentsatz an der Verbreitung der Tuberkulose beteiligt sei, ist nicht durch Beobachtungen gestützt. Im Gegenteil verweist uns die Tatsache, daß in den pathologischen Instituten unter dem Sektionsmaterial auch im Kindesalter so überwiegend häufig bronchogene Lungentuberkulose



gefunden wird, darauf, daß die Aufnahme der Tuberkelbazillen durch Inhalation auch beim Kinde die weitaus häufigste ist. Fand doch z. B. Hamburger[1] in Wien bei 335 tuberkulösen Kinderleichen keinen einzigen sicheren Fall von Intestinaltuberkulose! (Vgl. die unten abgedruckte Arbeit von Heymann mit ausführlicher Übersicht der hierher gehörigen Literatur.) Und das gleiche lehrt uns die eingangs mitgeteilte Statistik, aus der wir erfahren, daß schon im ersten Lebensjahr, wo für das Kind die Kontaktinfektion kaum noch in Betracht kommt, die Sterbefälle an Tuberkulose sich enorm häufen, während im zweiten bis fünften Lebensjahr, wo die Kontaktinfektion eigentlich ihre größte Höhe erreichen müßte, die Frequenz der Sterbefälle erheblich absinkt.

II. Die Kontaktinfektion bei Erwachsenen.

Der Erwachsene ist, wie schon oben ausgeführt wurde, durch gelegentliche einmalige Kontakte wenig gefährdet, weil die zur Infektion erforderliche Dosis zu groß ist. Dagegen kann eine Gefährdung bestehen, wenn der Erwachsene innerhalb der Wohnung, Arbeitsstätte, im Krankenhaus usw. wiederholt Berührungen ausgesetzt ist.

Nun sind freilich diese Berührungen verschieden von denen im Kindesalter. Das Kind berührt wahllos und ohne Scheu alle möglichen Gegenstände und die Berührungen sind ausgiebig und anhaltend. Der Erwachsene überwacht im allgemeinen seine Hantierungen besser, nimmt sich zu langdauernden Berührungen nicht die Zeit, reinigt auch seine Hände öfter. An den Händen des Erwachsenen werden sich daher im allgemeinen seltener, als an denen der Kinder Tuberkelbazillen nachweisen lassen. Ergaben meine Untersuchungen schon bei letzteren wenig positive Ausschläge, so war von einer Untersuchung der Hände gesunder Erwachsener eigentlich nichts zu erwarten. Nachdem ich in den Familien A., D., Th. usw. die gesunden Erwachsenen in der Tat mit völlig negativem Erfolg untersucht hatte, habe ich daher auf weitere Proben in dieser Richtung verzichtet. — Dagegen werden vielleicht Phthisiker selbst, und ebenso Pfleger, die dauernd und häufig mit dem Sputum Schwerkranker in Berührung kommen, positive Ausschläge nicht vermissen lassen. Das geht schon aus den oben zitierten früheren Untersuchungen hervor, und das haben mir in der Tat auch eigene Kontrollen bestätigt. So rief in der Familie V. die Händewaschbouillon des phthisischen Mannes bei dem geimpften Meerschweinchen Tuberkulose hervor; das gleiche Resultat erhielt ich bei der phthisischen Frau in der Familie Kr., während in den

[1] *Festschrift zur Internationalen Tuberkulosekonferenz.* Wien 1907.

26*



Familien E. und J. das Ergebnis negativ ausfiel. Auch die Abwaschung der Hände der gesunden Pflegerin in der Familie M. bewirkte Tuberkulose des Impftieres.

Einige weitere Untersuchungen stellte ich am 18. VII. 1906 in der Walderholungsstätte in Oswitz an, indem ich die Hände von zehn Patientinnen abwusch und mit je 2 ccm der unverdünnten Schmutzbouillon, einer 10fachen, bzw. 100fachen Verdünnung Meerschweinchen subkutan impfte.

1. Josefa Bl. 6 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt intraperitoneal. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

2. Hedwig G. 8 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt intraperitoneal. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

3. Auguste P. 13 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt intraperitoneal. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

4. Emma K. 8 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt intraperitoneal. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung. Eingegangen am 8. IX.; Todesursache nicht aufzufinden.

5. Margarete E. 11 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnt intraperitoneal. Eingegangen am 12. IX.: vergrößerte Leisten-, Mesenterial-, Portaldrüsen. Im zusammengerollten Netz 3 hirsekorngroße, z. T. verkäste Knoten, ebensolche in Milz, Lunge. Bronchialdrüsen vergrößert.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm zehnfacher Verdünnung. Sektion 20. X. ohne Befund.

6. Frau M. 26 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnter Bouillon. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Meerschweinchen Nr. 2: 2 ccm 100facher Verdünnung. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

7. Fräulein B. 18 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnter Bouillon. Sektion 20. X. mit negativem Befund.

Merrschweinchen Nr. 2: 2 ccm 100facher Verdünnung. Eingegangen am 20. IX. an Peritonitis.

8. Frau D. 29 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnter Bouillon. Eingegangen am 2. X. Mesenterialdrüsen leicht geschwollen, Portaldrüsen verkäst. In der Milz

fünf graue Knötchen. Bronchialdrüsen geschwollen. In der rechten Lunge drei graue Kötchen. (Milz mikroskopische Tuberkelbazillen.)

9. Fräulein Bl. 20 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnter Bouillon. Sektion 20. X.: Inguinal-, Iliocoecal-, Leberhilusdrüse geschwollen; Netz zusammengerollt, voll kleiner, grauer Knötchen. Milz vergrößert, miliare Knötchen, ebenso in der Lunge.

10. Frau S. 32 Jahr.

Meerschweinchen Nr. 1: 2 ccm unverdünnter Bouillon. Eingegangen am 17. X.: schwere allgemeine Tuberkulose.

Die mit 100 facher Verdünnung geimpften zweiten Meerschweinchen von 8, 9, 10 zeigten bei der Sektion am 20. X. keine Veränderungen.

Im ganzen wurden somit an den Händen von 14 erwachsenen Phthisikern siebenmal Tuberkelbazillen nachgewiesen; einmal außerdem an den Händen einer Pflegerin.

An diese Ergebnisse knüpfen sich zwei Fragen. Erstens die Frage, ob von den Händen des Phthisikers oder des Pflegers eines Phthisikers durch einfache Berührung der Hand die Tuberkelbazillen weiter verbreitet werden; zweitens ob von den mit Tuberkelbazillen infizierten Fingern bei Berührung der Schleimhaut des Mundes oder der Nase leicht eine Ablösung der Bazillen erfolgt.

Auf beide Fragen habe ich Antwort zu erhalten versucht durch einige Experimente, die ich an mir und an einem Institutsdiener anstellte.

Die Hände wurden desinfiziert; 3 Minuten lang Bürsten mit 1 prozentiger Lysoformlösung, 5 Minuten mit heißer Seifenlösung, 5 Minuten Abspülen mit möglichst heißem fließenden Wasser. Trocknenlassen. Nach dem Trocknen wurde die innere Fläche der linken Hand mit zwei Tropfen einer Ascites-Sporenemulsion (Sporen eines bestimmten saprophytischen Bacillus) beschickt. Diese zwei Tropfen wurden mit einer Öse fein verteilt. Trocknenlassen (dauert ca. $^1/_2$ Stunde). Dann drückte ich den Daumenballen meiner rechten Hand mit leichtem Druck — wie etwa beim Händegeben — gegen die linke innere Handfläche. Der Daumenballen wurde mit einem mit steriler Bouillon getränkten Wattetupfer abgewaschen und dieser Tupfer lange und sorgfältig auf einer Agarplatte ausgedrückt und ausgestrichen.

Es wurde berechnet, wie viel Sporen auf der Handfläche gewesen waren, und dann wurde nach dem Auswachsen der Platten gezählt, wie viel von den Sporen sich bei dem Druck gelöst hatten.

Die erste Reihe der Versuche mißlang. Die Resultate waren ohne jede Übereinstimmung. Dies hatte seinen Grund darin, daß die Einwirkung des an den Händen haftenden Sublimats (tägliche Desinfektion in der Wutschutzabteilung) außer acht gelassen war. Später wurde vor jedem Versuch das Sublimat sorgfältig mit Schwefelammonium entfernt.



Ferner mußte erst eine möglichst gleichmäßige Technik erlernt werden, da jeder stärkere oder leichtere Druck der Hände quantitative Änderungen der Resultate herbeiführte.

Die späteren zahlreichen Versuche stimmten gut überein.

Erste Versuchsreihe. Nur leichter Druck, wie beim Händegeben.

	Es löst sich unter sechs aufeinanderfolgenden Versuchen ein Keim ab auf:	
	Maximum	Minimum
1. Kühler Tag, Hände kühl, mitteldicke Emulsion; an der beschickten Handfläche 360 000 Keime	65 280	100 000
2. Kühler Tag, Hände kühl, dicke Emulsion; an der beschickten Handfläche 100 000 000 Keime	100 000	200 000
3. Heißer Tag, Hände warm, aber trocken; an der beschickten Handfläche 15 000 000 Keime	22 000	62 000
4. Warmer Tag, mitteldicke Emulsion; an der Handfläche 325 000 Keime	11 389	26 753

Zum Vergleich werden Versuche mit den Händen des Dieners angestellt, welche leicht feucht sind.

	Maximum	Minimum
5. Kühler Tag, Hände kühl, mitteldicke Emulsion; an der Handfläche 340 000 Keime . .	22 724	83 400
6. Wärmerer Tag, Hände kaum merklich feucht; an der Hand 150 000 Keime.	2 746	16 200

Weiterhin wurde an Stelle des Ascites zu den Emulsionen dünn- und dickflüssiges Sputum verwandt; es zeigte sich, daß dünnflüssiges Sputum in seiner Klebefähigkeit bereits dem Ascites gleich kam. Dickflüssiges Sputum besaß eine noch viel größere Klebefähigkeit.

	Es löste sich ab ein Keim auf:	
	Maximum	Minimum
7. Zähes Sputum, an der Hand 230 400 Keime, wärmerer Tag	123 600	230 400
8. Dünnflüssiges Sputum, an der Hand 160 000 Keime, wärmerer Tag	15 133	19 400

Das Ergebnis dieser Versuche war also folgendes:

Wenn das Sputum an Hand oder Fingern angetrocknet ist, so lösen sich bei leichtem Druck, wie er gewöhnlich beim Handgeben stattfindet, nur wenig Keime; die höchste Ziffer in meinen Versuchen war 1:22 000, d. h. im günstigsten Falle wurde von 22 000 Keimen ein Keim abgelöst.

Diese Verhältniszahl steigt zu höheren Werten, wenn bei warmem Wetter sich die Poren der Haut öffnen und die Hand nicht ganz trocken bleibt (1:15 000), oder wenn der betreffende Mensch an feuchten Händen



leidet (wie es bei Phthisikern allerdings oft vorkommt). Die Ablösungsziffer ist dann unter Umständen 1:2700.

Mit besonderer Berücksichtigung des Tuberkelbacillus wurden noch zwei Reihen Ablösungsversuche mit bazillenhaltigem Sputum gemacht; und zwar sechs an künstlich infizierten Händen und sechs an den Händen ausgesucht unreinlicher Phthisiker. Die zu infizierende Hand wurde mehrfach und energisch gegen die infizierte bzw. die Phthisikerhand gedrückt, der Druck mit Reibbewegungen kombiniert. Die zu infizierende Hand wurde alsdann sorgfältig mit Bouillon abgewaschen und die sorgfältig geschüttelte Bouillon teils unverdünnt, teils in einer Verdünnung 1:10 je einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Alle Tiere blieben am Leben und ergaben bei der Sektion (nach 4 Monaten) ein negatives Resultat, mit Ausnahme eines einzigen, welches die unverdünnte Bouillon von der Hand eines Phthisikers erhalten hatte, der an auffallend feuchten Händen litt.

Gerade die mit Tuberkelbazillen relativ häufig verunreinigte Hand des Phthisikers könnte leicht als eine Infektionsquelle angesehen werden, die auch außerhalb der Wohnung Gesunde schon durch einfaches Handgeben stark gefährdet. Meine Untersuchungen zeigen, daß hier eine wirkliche Gefahr kaum vorliegt. Selbst wenn jemand mit einem Phthisiker so kräftigen und andauernden Händedruck austauscht, wie es in dem einen positiven Versuch der letzten Reihe der Fall war, wird eine Infektion durch die übergegangenen Bazillen nicht erfolgen können, weil deren Zahl für eine intestinale Infektion viel zu gering ist. Die Verimpfung auf Meerschweinchen stellt ja in dieser Beziehung eine starke Übertreibung der natürlichen Infektion dar, weil bei intraperitonealer oder subkutaner Einverleibung schon allerkleinste Mengen von Bazillen tödlich wirken, und von den an der Hand des Phthisikers befindlichen Bazillen gelangt nach meinen Versuchen im günstigsten Falle nur $^{1}/_{2700}$, wahrscheinlich aber ein noch viel kleinerer Bruchteil, auf die Hand des Gesunden.

Zweitens ist nun aber noch ein gewisser Schutz darin gegeben, daß der Erwachsene gewöhnlich nicht ausgiebig genug die Schleimhaut des Mundes und der Nase berührt, um die Ablösung zahlreicher angetrockneten Bazillen von den Händen und ihren Übergang in das Schleimhautsekret zu ermöglichen. Daß auch dazu eine gewisse längere Zeit erforderlich ist, geht aus folgenden Versuchen hervor:

Die mit Sporenemulsion beschickte Fingerkuppe wird nach sorgfältigem Trocknen 1, 5, 30, 60 Sekunden lang unter leichtem Druck und Reiben in ein mit Bouillon gefülltes Glas gehalten, entsprechend der Ablösung im Munde.



1. An der Kuppe 84000 Keime, dickflüssiges Sputum.

Ablösung nach	Maximum	Minimum
1 Sekunde	1 : 549	1 : 1502
5 Sekunden	1 : 126	1 : 452
30 „	1 : 13	1 : 20
60 „	1 : 5	—

2. Dünnes Sputum, an der Kuppe 72000 Keime.

Ablösung nach	Maximum	Minimum
1 Sekunde	1 : 343	1 : 1356
5 Sekunden	1 : 168	—
30 „	1 : 5	1 : 13
60 „	1 : 8	—

3. Dickes Sputum, an der Kuppe 1800 Keime.

Ablösung nach	Maximum	Minimum
1 Sekunde	1 : 9	1 : 30
5 Sekunden	1 : 5	1 : 19
30 „	1 : 2	1 : 3
60 „	fast alle	—

4. Dünnflüssiges Sputum, an der Kuppe 1200 Keime.

Ablösung nach	Maximum	Minimum
1 Sekunde	1 : 8	1 : 20
5 Sekunden	1 : 5	1 : 6
30 „ } 60 „	fast alle	—

Auch in bezug auf die Ablösung auf den Schleimhäuten und besonders im Munde tritt also ein erheblicher Unterschied zwischen Kind und Erwachsenen hervor. Längerer, bis zu einer Minute und mehr dauernder Aufenthalt eines mit Tuberkelbazillen verunreinigten Fingers im Munde wird zur vollständigen Ablösung aller Keime führen, zumal wenn Saug- und Lutschbewegungen hinzutreten, wie es beim Kinde die Regel ist. Die flüchtigen Berührungen des Erwachsenen lassen auch hier wieder nur einen Bruchteil von Bazillen zur Ablösung gelangen, und wenn schon die auf die Finger des Gesunden übertragenen Bazillen wieder nur einen sehr kleinen Bruchteil der an der Hand des Phthisikers haftenden Bazillen darstellen, so muß die Verdünnung so groß werden, daß schon riesige Quantitäten von Ausgangsmaterial dazu gehören, um nur wenige Bazillen zur Deglutition gelangen zu lassen. Man kann solche Möglichkeiten kon-

struieren; es kann frisches oder trockenes Sputum in dicker Schicht an den Fingern eines Phthisikers haften, ein Gesunder kann durch anhaltendes Handgeben noch einen beträchtlichen Teil dieser Bazillen auf die eigene Hand überführen, und er kann kurz darauf den Finger für mehrere Sekunden in den Mund einführen — gewiß, das alles ist möglich, aber es wird äußerst selten vorkommen und sehr leicht zu vermeiden sein. Für gewöhnlich wird dagegen das Handgeben keine Bazillen übertragen, etwa übertragene werden leicht wieder beseitigt, und für das in den Mund Gelangen von Mengen, die zur Infektion ausreichen, sind keine Chancen vorhanden.

So führt uns die genauere Untersuchung der Infektionsgelegenheiten dazu, daß wir bei der Tuberkulose die Gefahr der Kontaktübertragung nicht zu hoch einschätzen. Insbesondere dürfen die zufälligen, einmaligen, kurzdauernden Kontakte mit Infektionsquellen, denen jeder gesunde Erwachsene hier und da ausgesetzt ist, nicht als ernste Infektionsgefahr angesehen werden.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Infektionschancen beim Genuß von Milch und Milchpräparaten von perlsüchtigen Kühen.

Von

Dr. **A. Ostermann,**
früherem Assistenten des Instituts, z. Z. Leiter der Medizinal-Untersuchungsstelle in Breslau.

Auf der Berliner Tuberkulose-Konferenz 1902 faßte R. Koch (1), ein Jahr, nachdem er seine Lehre von der Artverschiedenheit der menschlichen und der Rindertuberkulose proklamiert hatte, seinen Vortrag „Übertragbarkeit der Rindertuberkulose auf den Menschen" mit folgenden Worten zusammen: „Vorläufig können wir nur sagen, daß die schädliche Wirkung der Perlsuchtmilch und ihrer Produkte nicht erwiesen ist."

Er begründete diesen Satz damit, daß einmal, im Vergleich zu der unendlich häufigen Infektionsgelegenheit, nur verschwindend wenige Fälle von Perlsuchtinfektion in der Literatur verzeichnet seien. Außerdem wären selbst diese wenigen Fälle nicht kritisch genug aufgefaßt worden (es fehlte die Obduktion, der Ausschluß anderer — menschlicher — Infektionsquellen, Nachweis der Eutertuberkulose, das Verhalten der übrigen Personen, welche dieselbe Milch genossen hatten).

Auf die Lehre Kochs sind eine Reihe von Untersuchungen gefolgt, als deren wichtigstes Ergebnis der biologische Nachweis von Perlsuchtbazillen im menschlichen Organismus zu verzeichnen ist. Damit ist der von Koch verlangte Beweis erbracht, und die Hypothese, daß perlsuchtbazillenhaltige Milch und ihre Produkte dem menschlichen Organismus schädlich werden können, ist damit zu einer unerschütterlichen Tatsache erhoben.



Es ist nun aber weiter zu fragen, welche Bedeutung diesem Infektionsmodus für die Verbreitung der Tuberkulose unter den Menschen beigemessen werden muß; welche zahlenmäßige Rolle er neben der direkten oder indirekten Übertragung der menschlichen Tuberkulose, des Typus humanus, von Mensch zu Mensch spielt.

Hierüber läßt sich vielleicht eine Orientierung dadurch gewinnen, daß man einerseits feststellt, in welchen Mengen die Perlsuchtbazillen in der Milch und ihren Produkten vorhanden sind, in welchen Mengen sie also zur Aufnahme gelangen können, und andererseits untersucht, welche Mengen zur Infektion des menschlichen Organismus erforderlich sind. Hält sich die erstere Zahl durchschnittlich auf einer mäßigen Höhe und ist andererseits die Infektionsdosis erheblich größer, so läßt sich daraus ableiten, daß die Bedeutung dieses Infektionsmodus zurücktritt; während das Gegenteil der Fall ist, wenn die Menge der gelegentlich genossenen Perlsuchtbazillen sehr bedeutend ist und wenn schon relativ kleine Dosen vom Darm aus Infektion bewirken.

Über die Größe der Infektionsdosen belehren uns die unten abgedruckten Arbeiten von Findel und Reichenbach. Meine Aufgabe sollte es sein, den Gehalt der Milch und der häufiger genossenen Milchprodukte an Perlsuchtbazillen genauer zu ermitteln.

Im allgemeinen geht der Gehalt der Milch an Perlsuchtbazillen wohl parallel der Ausbreitung der Tuberkulose unter den Rindern. — Die Statistiken der öffentlichen Schlachthäuser Preußens ergeben, daß bei ungefähr 12 bis 15 Prozent aller Rinder Tuberkulose beobachtet wird, und zwar schwankt diese Zahl in den einzelnen Bezirken zwischen 5 und 30 Prozent. Berücksichtigt man die Kühe allein, so steigt die Zahl außerordentlich an, in einzelnen Statistiken bis über 90 Prozent. Dabei kann man annehmen, daß bei den Schlachtungen kleine Tuberkuloseherde gewiß noch oft übersehen werden.

Auch bei den diagnostischen Tuberkulinimpfungen lebender Viehbestände ergab sich, daß Prozentzahlen von 30 und 50 tuberkulosekranker Rinder nichts seltenes waren, obwohl auch hier oft die Reaktion nicht eintritt und rechnerisch immer ein Ausfall zu berücksichtigen ist.

Die Tuberkulose ist also zweifellos unter den Rindern, und namentlich unter den Kühen, ganz enorm verbreitet.

Die Untersuchungen über die Ausscheidung von Perlsuchtbazillen durch die Milch haben nun aber ergeben, daß eine fortgesetzte stärkere Ausscheidung nur stattfindet, wenn die Kuh an allgemeiner Tuberkulose, vor allem aber, wenn sie an Eutertuberkulose erkrankt ist. Hierher gehören die positiven Impfversuche, welche Ostertag (2), Kühnau (3), Bang (4) und May (5), Rabinowitsch (6) u. a. mit der Milch derartig



erkrankter Tiere an Meerschweinchen erzielt haben. Hierfür sprechen auch die Impfversuche, welche Ostertag (7), Müller (8), Steenström (9). Weeney (10), Ascher (11), Nocard (12) u. a. mit der Milch nicht an Euter- oder genereller Tuberkulose erkrankter Tiere angestellt haben, und welche durchweg negativ ausfielen.

In einzelnen Versuchsreihen: Rabinowitsch (a. a. O.), Gehrmann (13), Gehrmann und Evans (14), Ernst (15), Ravenel (16), Mohler (amerikanische Kommission) (17) sind allerdings durch den Tierversuch auch Perlsuchtbazillen nachgewiesen worden in der Milch von Kühen, die nur auf Tuberkulin reagierten und bei der Obduktion frei von genereller oder Eutertuberkulose waren. Indessen muß man erwägen, daß es oft sehr schwierig sein kann, selbst bei der Obduktion kleinste Herde von Eutertuberkulose zu sehen oder das Anfangsstadium einer generellen Tuberkulose zu erkennen, in welchem der Einbruch der Tuberkelbazillen in die Blutbahn und die Ausscheidung derselben durch die Milch eben erst erfolgt ist. — Zweifellos kann es auch vorkommen, daß die Milch mit Perlsuchtbazillen versetzt wird, wenn das betreffende Tier an Lungen- oder Darmtuberkulose, oder an einer offenen Nieren- oder Gebärmuttertuberkulose leidet und infolgedessen das Euter mit bazillenhaltigem Kot, Urin oder Sekret verunreinigt wird. Infolge des Verschluckens des gesamten Sputums scheint der Kot lungenkranker Tiere sogar sehr oft Bazillen zu enthalten. Alle diese Fälle haben für die Beantwortung der vorliegenden Frage kaum eine Bedeutung, weil die Zahl der Bazillen, welche mit jenen Verunreinigungen in die Milch gelangen, stets zu unerheblich sein wird gegenüber der Höhe der zur Infektion erforderlichen Dosis. Für eine Frequenzstatistik wie die vorliegende kann man selbst die Fälle von genereller Tuberkulose unberücksichtigt lassen, weil solche Tiere gewöhnlich nur kurze Zeit nach der Generalisierung für die Milchgewinnung verwertet werden. Dagegen müssen wir die Eutertuberkulosen außerordentlich hoch bewerten, weil hier die Kühe oft monatelang anscheinend gesund im Stall stehen und genügende Quantitäten von Milch liefern. Kühnau, welcher der Kommission des deutschen milchwirtschaftlichen Vereins zur Untersuchung der Verbreitung der Tuberkulose durch Kuhmilch angehörte, berechnete, daß von 10000000 Kühen 50 bis 100000, = $^1/_2$ bis 1 Prozent, an Eutertuberkulose leiden. Koch schätzt die Zahl sogar auf 1 bis 2 Prozent, Ostertag für Sachsen auf 4 Prozent, Nocard für Dänemark auf 3 Prozent.

Nehmen wir nur 1 Prozent an [wie Kuhn (22), der erst kürzlich bei einer im Ostertagschen Institut ausgeführten Arbeit die Milch einer eutertuberkulösen Kuh 1:100 verdünnte, „um die Versuchsmilch den Verhältnissen in der Praxis anzupassen"] und versuchen wir nun die

Bazillenmengen zu bestimmen, welche in der Milch einer eutertuberkulosekranken Kuh vorgefunden werden, und mit welchen diese die Gesamtmilch aus einer größeren Stallung oder aus einer Sammelmolkerei verunreinigt, so können wir zunächst auf einige frühere Untersuchungen zurückgreifen, die Ostertag (21) mit der Milch von 10 Kühen anstellte, die an Eutertuberkulose erkrankt waren. Impfversuche an Meerschweinchen mit unverdünnter Milch fielen in allen Fällen positiv aus. Außerdem ergab die Milch — in einzelnen Fällen wurde nur die Milch des erkrankten Euterviertels verdünnt — positive Resultate bei der Injektion von je 1 ccm einer Verdünnung von 1:1000 (Kuh 4), 1:1 Million (Kuh 11), 1:10 Millionen (Kuh 6), 1:1000 Millionen (Kuh 9), 1:10000 Millionen (Kuh 8), 1:1 Billion (Kuh 3); in diesem Fall war die Mastitis künstlich durch Injektion eines verriebenen Perlsuchtknotens erzeugt). Der Bazillengehalt wurde nicht in allen Fällen durch ausreichende Verdünnung festgestellt; bei vier Kühen (1, 5, 7, 10) wurde überhaupt keine Verdünnung verimpft, bei anderen wurden höhere Verdünnungen von vornherein weggelassen. Ferner muß die Berechnung der äußersten Verdünnung (1:1 Billion, Kuh 3) zweifelhaft erscheinen. 1 grm Reinkultur von Tuberkelbazillen enthält ungefähr 40000 Millionen Keime; 1 Billion Tuberkelbazillen wiegt also 25 grm. Mithin ist es unmöglich, daß in 1 ccm unverdünnter Milch 1 Billion Bazillen enthalten war. Offenbar muß hier eine sehr ungleiche Verteilung der Tuberkelbazillen bei den Verdünnungen im Spiele gewesen sein. Immerhin zeigen diese Versuche einwandfrei, welche enormen Mengen von Bazillen in der Milch einer mit Eutertuberkulose behafteten Kuh enthalten sein können.

Ähnliche, wenn auch nicht ganz so hohe Zahlen berichtete Bongert (18) bei der Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie, Berlin 1906. Er hatte tuberkelbazillenhaltige Milch von Eutertuberkulosen noch in einer Verdünnung von 1:1 bzw. 10 Millionen bei subkutaner Verimpfung von je 1 ccm infektiös gefunden. Früher hatte Gebhardt (20) Verdünnungsversuche mit einer Milch vorgenommen, die unverdünnt infektiös war. Hier genügte die Verdünnung von 1:40, in einer anderen Reihe 1:50 bzw. 1:100, um die Infektiosität aufzuheben.

Um die widersprechenden, aber für meine Untersuchungen so außerordentlich wichtigen quantitativen Ergebnisse noch etwas mehr zu sichern, namentlich aber auch, um das weitere Schicksal der Tuberkelbazillen in denjenigen Milchprodukten zu verfolgen, welche stets roh genossen werden und dadurch für den Menschen eine besonders große Gefahr bedingen, nämlich in Rahm, Butter, Buttermilch, habe ich noch folgende eigene Untersuchungen an eutertuberkulösen Kühen angestellt.



Versuch I.

Kuh, welche wegen Eutertuberkulose seit 8 Tagen nicht mehr gemolken und auf Mast gesetzt worden ist. Das rechte und linke Hinterviertel des Euters sind angeschwollen und hängen divergierend und tiefer als die vorderen Viertel herunter. Die supramammären Lymphdrüsen sind von über Hühnereigröße.

Die Milch wird für die mikroskopische Probeuntersuchung, ebenso für den eigentlichen Versuch steril entnommen.

Dazu wird das Euter erst sorgfältig mit warmem Seifenwasser, dann mit Seifenspiritus gründlich abgewaschen; der Seifenspiritus wird mit sterilem Wasser abgespült, das Euter mit steriler Watte getrocknet. Die erste Milch des Gemelkes wird auf die Erde gemolken und nicht verwandt.

Auf diese Weise konnte man sicher sein, daß die säurefesten (Pseudotuberkulose) aus dem Kot stammenden und für Meerschweinchen pathogenen Stäbchen aus dem Versuch ausgeschaltet wurden. Die Milch aus den einzelnen Eutervierteln wurde gesondert aufgefangen; dabei zeigte sich die Milch des rechten Hinterviertels blutig, die des linken gelblich verfärbt. (Die auftretende blutige Verfärbung der Milch war die Ursache gewesen, daß die Kuh auf Mast gesetzt worden war.)

In dem Zentrifugensatz der einzelnen Milchproben der beiden Hinterviertel wie der Mischmilch aller vier Viertel zeigten sich mikroskopisch ziemlich viel Tuberkelbazillen.

Für den eigentlichen Versuch wurden am 20. XII. 1906 3 Liter Milch unter den oben geschilderten Vorsichtsmaßregeln (Gesamtmilch, nicht bloß aus den Hintervierteln) entnommen. Dieselben wurden am 21. XII. verarbeitet, und zwar wird je 1 ccm der unverdünnten und der in bestimmten Verhältnissen verdünnten Milch je einem Meerschweinchen subkutan injiziert. Ostertag empfiehlt in seiner Arbeit die intramuskulöse Injektion (in die Muskulatur der inneren und hinteren Fläche des Hinterschenkels) als ebenso sicher wie die intraperitoneale und harmloser, weil interkurrente Krankheiten seltener wären. Außerdem ermögliche sie noch früher den Entscheid, ob eine tuberkulöse Injektion eingetreten sei, weil die der Injektionsstelle nahegelegenen Lymphdrüsen, Kniekehlen-, Leisten-, Kniefaltendrüsen oft schon vom 10. Tage ab nach der Injektion anschwellen.

Für diagnostische Zwecke in der Tiermedizin mag der möglichst frühe Entscheid zweifellos von Bedeutung sein. In den folgenden Versuchen wurde Bedacht darauf genommen, die Meerschweinchen möglichst lange nach der Injektion sitzen zu lassen, um selbst ganz geringe Infektionen noch zur Entfaltung kommen zu lassen. Deshalb wurde die subkutane Injektion als gewiß ebenso sicher und ebenfalls harmlos beibehalten.

Alsdann wurde die Milch zur Rahmgewinnung in flachen Schalen aufgestellt: der Rahm wird am nächsten Tage abgeschöpft und je 1 ccm des unverdünnten und in bestimmtem Verhältnis verdünnten je einem Meerschweinchen subkutan injiziert.

In einer Hausbuttermaschine wird der Rahm zu **Butter** verarbeitet. Die gewonnene Butter wird sorgfältig ausgepreßt. In einem mit 40° warmem Wasser gefüllten Gefäß gelingt es leicht, die in einem kleinen Glas aufbewahrte Butter zu verflüssigen und mit den schnell bereiteten Verdünnungen



flüssig zu erhalten. Die Verdünnungen werden mit gewöhnlicher Kochsalzlösung angesetzt; bei sorgfältigem Schütteln erhält man gleichmäßig feine Emulsionen, die allerdings sofort injiziert werden müssen, weil sich das Butterfett bald wieder absetzt.

Es braucht wohl nicht erst erwähnt zu werden, daß alle verwendeten Gefäße, auch die Buttermaschine sterilisiert waren.

Ebenso wie die Milch wurde auch die Buttermilch unverdünnt und in einer Reihe von Verdünnungen zu je 1^{ccm} je einem Meerschweinchen injiziert.

Alle Tiere des Versuchs blieben am Leben; die Sektion aller Tiere fand am 22. März statt.

Resultat des 1. Versuchs.

Milch. Von der Milch war 1^{ccm} unverdünnt und je 1^{ccm} einer Verdünnung von 1:1000:5000:10000:100000:1 Million:10 Millionen injiziert worden. Die ersten drei Tiere (unverdünnt, 1000, 5000) wiesen deutliche Tuberkulose auf. Die Verdünnung schon von 1:10000 hatte in diesem Falle genügt, die Infektiosität aufzuheben.

Rahm. Der Rahm war (ebenfalls je 1^{ccm}) unverdünnt und in Verdünnungen von 1:100:1000:10000:100000:1 Million injiziert worden. Tuberkulose wiesen die ersten drei Tiere auf (unverdünnt, 100, 1000). Die anderen Tiere waren ohne Krankheitsbefund. Es ist bedauerlich, daß zwischen der 1000 und 10000fachen Verdünnung nicht noch Mittelstufen angesetzt worden waren. Ich glaube allerdings, daß mit der 1000fachen Verdünnung bereits die oberste Grenze erreicht war; das erkrankte Meerschweinchen zeigte nur in der Milz 6 kleine graue Knötchen, die nur mikroskopisch mit Sicherheit als Tuberkulose zu deuten waren (Bazillenfärbung). Ein solcher Befund nach 3 Monaten dürfte der Infektion durch eine minimale Menge nahekommen.

Butter. Von der Butter wurde je 1^{grm} unverdünnt und in Verdünnung von 1:10:100:500:1000:10000:50000:100000 injiziert. Bei der Sektion zeigten sich die ersten fünf Tiere (unverdünnt, 10, 100, 500, 1000) mit Tuberkulose behaftet. Auch hier zeigte das mit 1000facher Verdünnung geimpfte Tier in der Milz nur 3, mikroskopisch mit Sicherheit als Tuberkulose zu deutende, graue Knötchen.

Buttermilch. Die Buttermilch wurde in 1^{ccm} unverdünnt und in denselben Verdünnungen wie die Butter injiziert. Die Infektion wurde durch dieselbe Verdünnung wie bei der Butter (1:1000) nach oben hin begrenzt. Die darüber hinausgehenden Verdünnungen vermochten die Tiere nicht mehr zu infizieren.



Übersicht über Versuch I.

Verdünnung	Nach Injektion von 1 ccm (bzw. 1 grm)			
	Milch	Rahm	Butter	Buttermilch
unverdünnt	+	+	+	+
1 : 10	0	0	+	+
1 : 100	0	+	+	+
1 : 500	0	0	+	+
1 : 1000	+	+	+	+
1 : 2500	0	0	0	0
1 : 5000	+	0	0	0
1 : 10 000	—	—	—	—
1 : 100 000	—	—	—	—
1 : 1 Million	—	—	0	0
1 : 10 Millionen	—	0	0	0

0 bedeutet: nicht geimpft. + bedeutet: Tuberkulose,
— bedeutet: negativer Sektionsbefund.

Versuch II.

Unter einer Herde von 80 Milchkühen wird eine Kuh ausfindig gemacht, welche der Eutertuberkulose verdächtig ist. Beide Hinterviertel sind angeschwollen, hängen tiefer herab als die vorderen und divergieren. Die supramammären Lymphdrüsen sind deutlich geschwollen und hart.

Die unter den erwähnten Kautelen gemolkene, von den einzelnen Eutervierteln gesondert aufgefangene Milch zeigt im Bodensatz Tuberkelbazillen, und zwar die Milch aus den beiden Hintervierteln und die Gesamtmilch. Dem Auge sichtbare Veränderungen bietet in diesem Falle die Milch nicht. Auch wurde die Kuh bisher wie jede andere gemolken und ihre Milch verwendet.

Da es bei dem Mangel an geeigneten Verbindungen Schwierigkeiten bereitete, derartige an Eutertuberkulose kranke Kühe ausfindig zu machen und eine vorschriftsmäßig entnommene Milch von auswärts zu erlangen, wurde die Milch dieser Kuh zu einem Parallelversuch benutzt, indem 6 Liter Milch in zwei Hälften geteilt und jede Hälfte für sich weiter bearbeitet wurde.

Die Desinfektion des Euters und das Abmelken geschah von der früher durch mich instruierten Person auf demselben Gut und unter der Aufsicht des mir befreundeten Besitzers.

Die beiden Versuchsreihen II A und B wurden im übrigen in derselben Anordnung und unter denselben Kautelen angestellt wie Versuch I. Da sie genau gleiche Resultate bezüglich des Überganges der Tuberkelbazillen aus der Milch in den Rahm, die Butter, die Buttermilch ergaben, können sie auch zusammen besprochen werden.

Milch. In beiden Versuchen wurde am 29. III. 1907 je einem Meerschweinchen 1 ccm Vollmilch in Verdünnungen von 1:100:1000:2500:5000:10000:25000:50000 subkutan injiziert. Alle Tiere blieben



am Leben und wiesen bei der Sektion am 1. VI. eine allgemeine Tuberkulose auf, mit Ausnahme des einzigen der Reihe II A, welches mit einer Verdünnung von 1:25000 gespritzt, und welches frei von krankhaften Veränderungen war. Leider ist bei diesen Milchversuchen nicht die unwirksame Grenze der Verdünnung erreicht worden. Der Ausfall des vorletzten Tieres läßt immerhin schließen, daß 1:50000 wohl annähernd die Verdünnung darstellt, bei welcher Infektion nicht mehr erfolgte.

Rahm. Ein Meerschweinchen wurde am 30. III. 1907 mit 1 ccm einer Rahmverdünnung von 1:100:500:1000:2500:5000:10000 subkutan injiziert. Hier gingen die meisten Tiere nach 6—7 Wochen an allgemeiner Tuberkulose zugrunde. Die überlebenden wurden am 31. V., alle mit positivem Befund, getötet.

Butter. Ein Meerschweinchen wurde am 30. III. 1907 mit 1 grm einer Verdünnung von 1:100:500:1000:2500:5000:10000 subkutan injiziert. Auch hier ging eine Anzahl nach 6—7 Wochen an allgemeiner Tuberkulose ein. Die überlebenden wurden am 31. V., gleichfalls alle mit positivem Befund, getötet.

Buttermilch. Ein Meerschweinchen wurde am 30. III. mit 1 ccm einer Verdünnung von 1:100:500:1000:2500:5000:10000 injiziert. Einige Tiere gingen an Tuberkulose spontan ein, die anderen wurden am 31. V. getötet. Alle zeigten allgemeine Tuberkulose der inneren Organe.

Übersicht über Versuch IIA und IIB.

Verdünnung	Nach Injektion von 1 ccm (bzw. 1 grm)							
	Milch		Rahm		Butter		Buttermilch	
	A	B	A	B	A	B	A	B
1 : 100	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 500	0	0	+	+	+	+	+	+
1 : 1000	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 2500	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 5000	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 10 000	+	+	+	+	+	+	+	+
1 : 25 000	—	+	0	0	0	0	0	0
1 : 50 000	+	+	0	0	0	0	0	0

Leider sind in beiden Parallelversuchen die Verdünnungen nicht hoch genug angesetzt worden, die Verdünnungsgrenze ist weder für Milch, noch für Butter, Rahm, Buttermilch erreicht worden. Ein prozentuelles Verhältnis bezüglich des Übergangs der Tuberkelbazillen aus der Milch in ihre Produkte kann darum für diesen Versuch nicht genau angegeben werden.



Aus äußeren Gründen mußte eine Wiederholung der Versuche unterbleiben. Aber immerhin lassen meine Resultate eine gewisse praktische Verwertung zu. Einmal betreffs des Gehalts der Kuhmilch eutertuberkulöser Tiere an Tuberkelbazillen als Ergänzung zu den früheren Zahlen. Die Milch in dem Versuch I enthielt relativ wenig Bazillen. Ihre Infektiosität war durch eine Verdünnung von 1:5000 erschöpft. Die Milch der zweiten Kuh wies dagegen einen außerordentlichen Gehalt an Bazillen auf; hier waren in der Verdünnung 1:50000 noch Bazillen enthalten. Wenn auch die Ostertagschen Zahlen nicht erreicht wurden, so zeigen doch auch diese beiden Versuche, daß in der Tat in der Milch eutertuberkulöser Kühe ungeheure Mengen von Bazillen vorkommen. Wir müssen annehmen, daß ein Bazillengehalt von 50000, 100000 pro Kubikzentimeter in der Milch einer eutertuberkulösen Kuh nichts seltenes ist, und daß dieser auf 1 Million gelegentlich steigen kann. Eine einzige solche Kuh wird das gesamte Gemelk einer ganzen Herde in bedrohlicher Weise mit Bazillen vermengen, und es wird gewiß möglich sein, daß die Gesamtmilch einer Sammelmolkerei, die zufällig ein oder gar mehrere solcher verseuchten Kontingente verarbeitet, noch einen Gehalt von 1000 Tuberkelbazillen und mehr in 1 ccm aufweist.

Ferner zeigen meine Versuche — wie dies schon nach den früher berichteten Untersuchungen von Herr und Beninde zu erwarten war —, daß die Bazillen zu einem beträchtlichen Bruchteil in den Rahm und auch in die Butter übergehen. Wenn in dem Versuch II die Butter selbst in einer Verdünnung von 1:10000 noch Bazillen enthielt und wenn damit noch nicht einmal die Grenze erreicht war, so wird auch die Molkereibutter in 1 grm 100 Tuberkelbazillen und mehr enthalten können; und ungefähr der gleiche Gehalt mag gelegentlich der Buttermilch zukommen.

Allerdings müßten wir erwarten, daß, wenn diese hohen Ziffern zu Recht bestehen, die gesamte Verkaufsmilch in ungeheuerem Umfang mit kleinen und kleinsten Mengen von Tuberkelbazillen durchsetzt ist, d. h. mit solchen Mengen, daß der Meerschweinchenimpfversuch mit 1 bis 2 ccm Milch noch eben positiv ausfällt, also mit etwa 10 bis 20 Bazillen pro Kubikzentimeter. Die Untersuchung von Proben von Markt- und Molkereimilch sowie von Butter müßte einen für den positiven Ausfall des Meerschweinchenversuchs genügenden Tuberkelbazillengehalt eigentlich in mindestens 80 bis 90 Prozent der Proben ergeben.

Das ist aber durchaus nicht der Fall. Zahlreiche Untersuchungen von Milch und Butter haben vielmehr nur für einen relativ kleinen Prozentsatz der Proben einen positiven Erfolg der Meerschweinchen-



impfung dargetan. Cornet hat in der 2. Auflage seiner „Tuberkulose“ S. 122 etwa 1500 Milch- und 775 Butteruntersuchungen zusammengestellt; erstere ergaben 9·76 Prozent, letztere 12·9 Prozent positive Ausschläge. Ich selbst habe in der mir zugänglichen Literatur Berichte über 953 Milch- und über 666 Butterproben gefunden, die in 12·4 bzw. 10 Prozent Tuberkelbazillen enthielten. Neuerdings hat Anderson die Marktmilch der Stadt Washington (Bulletin Nr. 11 des Hygienic Laboratory, Washington 1908) auf das Vorkommen von Tuberkelbazillen untersucht; er fand unter 272 Proben 10·7 Prozent infizierte. — Im Mittel wird man somit nur 10 Prozent der Milch- und Butterproben als tuberkelbazillenhaltig ansehen dürfen.

In praxi müssen daher wohl gewisse Einschränkungen der von eutertuberkulösen Kühen ausgehenden Gefahren wirksam sein. Dahin gehört — abgesehen von den Molkereien, in welchen die Milch pasteurisiert wird und wo diese Pasteurisierung zur Abtötung der Tuberkelbazillen genügt — z. B. der Umstand, daß die Ausscheidung von Tuberkelbazillen in die Milch bei einer Kuh mit Eutertuberkulose nur periodisch und — namentlich im Anfangsstadium — oft in erheblich geringerer Menge stattfindet, als zur Zeit der Untersuchung. Ferner ist das Quantum der Milch der eutertuberkulösen Kühe dem der gesunden dauernd gleichgesetzt, wenn man erstere mit 1 Prozent in Ansatz bringt. Tatsächlich ist aber die Zahl der kranken Tiere zwar 1 Prozent der gesunden Tiere, das Quatum Milch der kranken Tiere dagegen während des ganzen Zeitraums geringer.

Auch bewirkt offenbar die Tätigkeit der Herdbuchgenossenschaften und die tierärztliche Kontrolle der Viehbestände auf Tuberkulose, daß die Fälle von Eutertuberkulose schnell erkannt und die erkrankten Tiere von der Milchverwertung ausgeschaltet werden. Auf der Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie in Berlin 1906 berichtete Müller-Königsberg (19) über die Erfahrungen bei der Bekämpfung der Rindertuberkulose in Ostpreußen, die nach den Ostertagschen Gesichtspunkten durchgeführt wird. Durch periodische klinische Untersuchung werden die Tiere mit offener Tuberkulose ausgeschieden. Eine wesentliche Unterstützung bilden hierbei häufige und regelmäßige bakteriologische Untersuchungen des Gesamtgemelkes der einzelnen Bestände. Bei 2000 Untersuchungen von Gesamtgemelken wurden in über 100 Fällen Tuberkelbazillen durch die Impfung nachgewiesen. Diese waren in weitaus den meisten Fällen durch Eutertuberkulose verursacht und führten zur sofortigen Ausschaltung des Tieres. Hier war also nur in 5 Prozent aller Fälle ein Gehalt der Milch an Tuberkelbazillen nachzuweisen; allerdings eine Ziffer, deren geringe Höhe nur als eine lokale auf ostpreußische Ge-

nossenschaft beschränkte und durch die energische Dauerkontrolle bedingte anzusehen ist.

In praxi wird daher unter den 10 Prozent infizierter Milch und Butter der weitaus größere Teil nur geringe Mengen von Tuberkelbazillen enthalten; und es werden unter den Proben immer nur wenige sein, welche imstande sind, erheblichere Quantitäten von Perlsuchtbazillen in den menschlichen Organismus einzuführen.

Wohl nur im Kleinbetriebe und beim Fehlen einer entsprechenden Verdünnung der eutertuberkulösen Milch wird es vorkommen, daß eine Milch mit mehr als 1000, ja mit 100000 Tuberkelbazillen in 1 ccm oder eine Butter mit mehr als 100 Tuberkelbazillen in 1 grm verkauft und verzehrt wird. In den Produkten größerer Molkereien wird dagegen ein solcher Gehalt nur ausnahmsweise erreicht oder an einzelnen Tagen überschritten werden.

Immerhin belehren uns die angeführten Zahlen darüber, daß eine Einfuhr von Perlsuchtbazillen zweifellos in rund 10 Prozent der Fälle vorkommt, wo Milch und Butter genossen wird; und daß zwar für gewöhnlich die Menge dieser Bazillen gering ist, daß aber doch gelegentlich mit Zahlen bis zu 1000 Tuberkelbazillen in 1 ccm Milch und 100 Tuberkelbazillen in 1 grm Butter gerechnet werden muß.

Nun fragt es sich aber weiter, wie groß denn nun andererseits die Zahl von Tuberkelbazillen ist, die bei intestinaler Einverleibung zur Infektion erforderlich sind? Darüber haben uns zahlreiche Tierversuche belehrt, welche in den letzten Jahren von Findel, Reichenbach und Alexander angestellt sind (siehe die folgenden Arbeiten), und die gezeigt haben, daß das Hineingelangen geringer Mengen von Perlsuchtbazillen in den Intestinaltraktus noch keineswegs eine Infektion auslöst, sondern daß dazu die einmalige Einfuhr von sehr großen Dosen oder die oft und regelmäßig wiederholte Zufuhr von immerhin noch recht ansehnlichen Dosen nötig ist. Die Versuche sind größtenteils an Meerschweinchen, ferner an Ziegen und Kaninchen ausgeführt, die für die Perlsuchtbazillen sehr empfänglich sind, während für den Menschen eine geringere Empfänglichkeit gegenüber dem Typus bovinus des Tuberkelbazillus, als bei jenen Pflanzenfressern, neuerdings wohl allgemein anerkannt wird. Insbesondere die bei den Meerschweinchen erhaltenen Minimalzahlen für die infektiöse Dosis werden daher wohl unbedenklich als Mindestzahlen auch für den Menschen angenommen werden dürfen.

Die einmalige wirksame Fütterungsdosis betrug mindestens 400 Millionen Tuberkelbazillen. Bei 50 maliger Wiederholung waren 800000 Tuberkelbazillen pro dosi von unsicherer Wirkung, repräsentierten also die Grenzzahl.



Nehmen wir selbst jenen immerhin seltenen Fall, wo eine Milch mit 1000 Tuberkelbazillen in 1 ccm genossen wird, so würde in einem Liter dieser Milch 1 Million Tuberkelbazillen enthalten sein; d. h. ein Quantum, das bei einmaliger oder einige Male wiederholter Einführung wohl sicher noch ohne Wirkung ist und selbst bei häufiger Wiederholung an der Grenze der Unwirksamkeit hergeht. Butter aus solcher Milch würde 100 Tuberkelbazillen in 1 grm, in einer durchschnittlichen Tagesdosis von 50 grm also 5000 Tuberkelbazillen enthalten, eine selbst bei sehr häufiger Wiederholung unschädliche Dosis. Von Buttermilch, ebenso von sogenannter Schlippermilch, wird man als durchschnittliches in täglicher Wiederholung genossenes Quantum höchstens 400 ccm und auch damit eine Einfuhr von nicht mehr als 40000 Tuberkelbazillen rechnen dürfen; Schlagsahne, Quarkkäse usw. kommen noch weniger in Betracht. Nimmt man hinzu, daß die Milch fast stets gekocht verabreicht und dadurch deren Infektionsgefahr noch erheblich verringert wird, so bleiben nirgends Ziffern, aus denen auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit eine weite Verbreitung der Infektion durch Milch und Butter abgeleitet werden könnte.

Ich gebe gern zu, daß alle solche Berechnungen etwas mißliches haben, weil zuviel unbekannte und wechselnde Faktoren ins Spiel kommen — von ersteren namentlich die unbekannte spezifische Empfänglichkeit des Menschen gegenüber dem Perlsuchtbacillus, von letzteren der schwankende Anteil tuberkulöser Kühe an der Milchproduktion. Aber wenn man ausdrücklich Einzelfälle ausnimmt, in denen selbstverständlich auch einmal höhere und infizierende Mengen von Tuberkelbazillen durch Milch und Milchprodukte importiert werden können, oder in denen eine besondere Disposition die Infektion ausnahmsweise erleichtert, so wird man doch durch solche Rechnungen zu einer begründeten Vorstellung darüber gelangen, in welchem Grade die allgemeine Tuberkulosefrequenz durch den Genuß von Milch und Butter perlsüchtiger Kühe beeinflußt wird; und wenn man die gewonnenen Zahlen überblickt, so kann man doch schwerlich zu der Ansicht gelangen, daß die in Einzelfällen von Eutertuberkulose konstatierten hohen Ziffern von Tuberkelbazillen bei gebührender Einschätzung des Verdünnungskoeffizienten und unter Berücksichtigung des geringen Prozentsatzes, in dem überhaupt Tuberkelbazillen in Milch und Butter nachgewiesen sind, einen bedeutenden Einfluß auf die allgemeine Ausbreitung der Krankheit ausüben.

Schließlich sind wir auf die vorstehende Rechnung nicht allein angewiesen. Wem die Unterlagen zu unsicher scheinen, der kann auch noch auf anderem Wege über die Beteiligung der alimentären Tuberkulose an der Gesamtfrequenz Aufschluß zu bekommen suchen. In der nach-



stehenden Arbeit Dr. Heymanns sind die Zahlen genauer angeführt, die von Pathologen an Sektionsmaterial für primäre intestinale Tuberkulose ermittelt sind; und diese Zahlen machen einen sehr geringen Bruchteil der zur Sektion gekommenen Tuberkulosen aus, umfassen dabei aber noch alle diejenigen Infektionen, die durch Verschlucken menschlicher Tuberkelbazillen, sei es nach Kontakten, sei es nach Einatmung von Staub oder Tröpfchen, zustande gekommen sind, so daß von jener Prozentziffer auf die alimentäre Infektion wiederum nur ein Bruchteil entfällt.

Manche Autoren sehen aber diese Befunde der Pathologen als nicht beweisend an, weil sie glauben, daß eine intestinale Infektion mit Tuberkelbazillen auch erfolgen könne, ohne daß am Darm oder an den Mesenterialdrüsen nachweisbare Spuren hinterbleiben. Dann kann noch ein anderes Verfahren für den Nachweis der alimentären Infektion herangezogen werden, nämlich die bakteriologische Feststellung der Häufigkeit des Vorkommens des Typus bovinus und andererseits des Typus humanus bei menschlichen Tuberkulosen. Auch über die in dieser Richtung zutage geförderten Resultate wird von Heymann berichtet; und es ergibt sich daraus wiederum zweifellos, daß die Frequenz der alimentären Tuberkulose eine recht geringe ist.

Drittens hat Heymann das durch Enqueten und durch statistische Beobachtung in milchfreien Ländern gewonnene Material zusammengestellt; und auch aus diesem muß man eine außerordentlich geringe Beteiligung der alimentären Tuberkulose an der Gesamtfrequenz folgern.

Die drei aufgezählten, so verschiedenartigen Beobachtungsreihen harmonieren also durchaus untereinander. Man hat ihnen aber früher vielfach entgegengehalten, daß doch so relativ häufig Tuberkelbazillen in Milch und Butter gefunden und daß die Mengen der Bazillen in manchen Milchproben so enorm groß seien. Meine Untersuchungen und Rechnungen stellen diese vermeintlichen Einwände richtig und zeigen, daß auch die Tuberkelbazillenfunde in Milch und Butter bei richtiger Einschätzung die auf anderen Wegen gewonnenen Schlüsse, daß alimentäre Tuberkulose eine Seltenheit ist, durchaus unterstützen.

Gleichwohl ist selbstverständlich eine Bekämpfung auch dieser spärlich fließenden Quelle von Tuberkuloseinfektionen angezeigt, und insbesondere darf Kindern der sorglose Genuß roher und ungenügend gekochter Milch gewiß nicht gestattet werden.



Literatur-Verzeichnis.

1. R. Koch, *Vortrag auf der internat. Tuberkulosekonferenz zu Berlin.* 1902.
2. Ostertag, *Vortrag auf dem VII. internat. tierärztl. Kongreß.* 1899.
3. Kühnau, *Tierärztl. Wochenschrift.* 1900. Nr. 5.
4. Bang, *Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin.* 1884. Bd. XI.
5. May, *Archiv für Hygiene.* 1883.
6. Rabinowitsch, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1900. Nr. 26 u. 30.
7. Ostertag, *Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene.* 1898/99. Nr. 9. — *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.
8. Müller, *Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene.* 1899. Nr. 10.
9. Steensdrom, *Deutsche Zeitschrift für Tiermedizin.* 1902. Nr. 6.
10. Weeney, *Transactions of the Royal Acad. of Med. in Ireland.* 1902. Bd. XX.
11. Ascher, *Diese Zeitschrift.* 1899. Bd. XXXII.
12. Nocard, *Les Tuberculoses animales.* Paris 1895.
13. Gehrmann, *Tuberculose and the Tub. test. by the State Board etc.* Illinois 1902.
14. Gehrmann und Evans, *Ebenda.*
15. Ernst, *Annual report of the State Board etc.* Maine 1889.
16. Ravenel, *Americ. Publ. Health assoc.* 1900. Nr. 23.
17. Mohler, *U. S. Department of Agriculture.* 1903. Bull. Nr. 44.
18. Bongart, *Bericht über die Tagung der freien Vereinigung für Mikrobiologie.* Berlin 1906.
19. Müller, *Ebenda.*
20. Gebhardt, Virchows *Archiv.* 1896. Nr. 119.
21. Ostertag, *Zeitschrift für Infektionskrankheiten der Haustiere.* 1905.
22. Kuhn, *Ebenda.* 1907. Bd. II. S. 58.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Weitere Beiträge zur Frage über die Beziehungen zwischen Säuglingsernährung und Tuberkulose.

Von

Dr. **Bruno Heymann,**
z. Z. Leiter der Wutschutzabteilung des hygienischen Instituts in Breslau.

Seit dem Erscheinen meiner ersten Arbeit über die Beziehungen zwischen Säuglingsernährung und Lungenschwindsucht hat sich die Sachlage insofern geändert, als v. Behring sein vielzitiertes[1] Wort: „Die Säuglingsmilch ist die Hauptquelle für die Schwindsuchtsentstehung" im Streit mit Flügge seiner mißverständlichen Fassung zu entkleiden genötigt war und unzweideutig dahin interpretiert hat: „In Wirklichkeit kann der Keim zur Skrofulose und zur Lungenschwindsucht ebensogut wie mit der Muttermilch, wenn sie Tuberkelbazillen enthält, so auch mit der tuberkelbazillenhaltigen Kuhmilch auf den menschlichen Säugling übertragen werden, und durch die Milch werden schließlich auch tuberkulöse Affektionen vermittelt, ohne daß in ihr ursprünglich Tuberkelbazillen enthalten zu sein brauchen. Was an Tuberkulosevirus durch Kußübertragung von schwindsüchtigen Eltern, Verwandten und sonstigem Hauspersonal auf die Säuglingslippen und auf die Zunge gerät, was aus einem tuberkulosedurchseuchten Schlafzimmer, sei es mit dem Zimmerstaub oder durch suspendierte Tröpfchen bei der Atmung sich in die Mundhöhle absetzt, das alles muß doch schließlich von der Milchnahrung aufgenommen und in den Magen und Darm hinuntergespült werden!" Lehren von so dehnbarem Umfange können allerdings nicht durch meine statistischen und ethnographischen Erhebungen allseitig beleuchtet werden. Soviel aber ist durch sie sicher erwiesen, daß die Rolle, welche mit Perl-

[1] Anmerkung. Zur Abwehr gegen den auch mir (Brauers *Beiträge zur Klinik der Tuberkulose*, Bd. III, und: *Beiträge zur experimentellen Therapie*, 1906, Hft. 11, S. 129) gemachten Vorwurf irriger Zitate bemerke ich, daß meine Arbeit außer obigem, wörtlich angeführten Satze überhaupt keine Stelle aus v. Behrings Schriften berührt hat.



sucht infizierte Nahrungsmittel für die Entstehung der Tuberkulose, insbesondere der Lungentuberkulose, spielen, bei weitem nicht so erheblich sein kann, als sie von manchen Autoren — auch von v. Behring — eingeschätzt wird.

Zu einem so abschließenden Ergebnis ist bisher trotz der unübersehbaren Fülle einschlägiger klinischer, pathologisch-anatomischer und bakteriologischer Arbeiten keine andere Methode gelangt. Nach Kochs denkwürdigem Vortrag zu London im Jahre 1901 waren es zunächst besonders Kliniker, welche seine Lehre von der großen Seltenheit der Perlsuchtübertragungen auf den Menschen bekämpften. Allein ihr Beweismaterial hat sich als nicht sehr erheblich herausgestellt. Die vielzitierten[1] Tuberkuloseerkrankungen nach Verletzungen bei der Beschäftigung mit perlsüchtigen Tieren oder deren Organen, sowie nach dem Bestreichen von frischen Wunden, Tätowierstichen u. a. mit roher Milch halten fast durchweg der Kritik nicht stand; die wenigen einwandfreien Beobachtungen haben zwar ein großes, indessen unsere Frage nicht berührendes Interesse: sie beweisen die Möglichkeit der Infektion des Menschen mit Perlsucht, besagen aber nichts über ihre Häufigkeit. Will man in dieser Hinsicht aus jenem kasuistischen Material überhaupt einen allgemeineren Schluß ziehen, so kann er nur zugunsten Kochs ausfallen. Denn was bedeuten diese — selbst einschließlich der zweifelhaften — relativ spärlichen, aus der ganzen Welt zusammengetragenen Fälle gegenüber der unerdenklichen Zahl von Infektionsgelegenheiten, welche Tag für Tag in Schlachthöfen, Kuhställen, Molkereien und Milchgeschäften gegeben sind, namentlich wenn die an Kaninchen und Meerschweinchen erwiesene[2] Möglichkeit des Tuberkelbazillendurchtritts durch die unverletzte Haut auch beim Menschen bestehen sollte. Es bedarf aber gar nicht noch besonderer Untersuchungen über die Wirksamkeit der Perlsuchtbazillen bei kutaner bzw. subkutaner Infektion. Durch Baumgarten[3], Klemperer[4] und Spengler[5] ist ihre Ungefährlichkeit am Menschen direkt dargetan worden.

[1] Vgl. die sorgfältige Zusammenstellung von Tatewossianz, *Dissertation*. Tübingen 1906.

[2] C. Fraenkel, Über die Wirkung der Tuberkelbazillen von der unverletzten Haut aus. *Hygienische Rundschau*. 1907. Bd. XVII. Nr. 15, sowie Literaturnachtrag. *Ebenda*. 1908. Bd. XVIII. Nr. 3.

[3] Baumgarten, Über das Verhältnis von Perlsucht und Tuberkulose. *Berliner klin. Wochenschrift*. 1901. Nr. 35.

[4] F. Klemperer, Experimenteller Beitrag zur Tuberkulosefrage. *Zeitschrift f. klin. Medizin*. 1905. Bd. LVI.

[5] Spengler, Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1904. Nr. 31.



Während demnach der Infektion mit Perlsuchtbazillen von der Haut aus sicher keine große Bedeutung zukommt, und dies jetzt auch allgemein anerkannt wird, bestehen bezüglich ihrer Wirksamkeit bei intestinaler Aufnahme noch erhebliche Meinungsverschiedenheiten. Wie die vorstehenden Untersuchungen Ostermanns gezeigt haben, werden Perlsuchtbazillen ziemlich häufig mit roher oder unzureichend gekochter Milch, mit Butter, Sahne u. dgl. genossen; ferner mit Fleisch, nach Ostertag[1] besonders in Wurst. Daß sie alsdann im Darm oder in den nächstgelegenen Drüsengruppen sehr häufig, namentlich im Kindesalter, Infektionen verursachen, wird, wie schon in der an Kochs Vortrag sich anschließenden Diskussion besonders von seiten englischer Gelehrter, unter Hinweis auf die Häufigkeit der „Tabes mesaraica" auch heute noch vielfach behauptet. Allein das in Frage stehende Krankheitsbild ist nach dem Urteil berufenster Kenner der Krankheiten des ersten Lebensalters keineswegs eindeutig; Mesenterialdrüsenschwellungen finden sich bei den meisten chronischen Ernährungsstörungen und dürfen durchaus nicht ohne weiteres für tuberkulös angesprochen werden, wozu nach Cautley[2], Tatham[3] u. a. gerade in England weitverbreitete Neigung herrscht. Selbst eine positive Tuberkulinreaktion kann den Verdacht nur stützen, nicht aber eine volle Entscheidung herbeiführen; denn neben den fühlbaren „Drüsenpaketen" im Abdomen können der klinischen Untersuchung pathologische Veränderungen an anderen Organen entgangen sein, welche allein oder mindestens vor den Mesenterialdrüsen tuberkulös erkrankt sind. Dieser Einwand beruht auf den Erfahrungen derjenigen Kliniker, welche viele Jahre hindurch ihre Beobachtungen am Krankenbett durch Autopsien zu prüfen in der Lage sind. Nach dem übereinstimmenden Urteil Heubners[4], Medins[5], Baginskys[6], Finkelsteins[7] und vieler anderer deckt die Sektion fast stets, wenn überhaupt Tuberkulose vorliegt, noch andere befallene Organe auf und zwar fast ausnahmslos die Bronchial- und Media-

---

[1] Ostertag, Kochs Mitteilungen über die Beziehungen der Menschen zur Haustiertuberkulose. *Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene.* 1901. Bd. XI.

[2] Cautley, Gegen Raw gerichtete Diskussionsbemerkungen. *Brit. med. Journ.* 1903. Bd. II.

[3] Tatham, Tabes mesenterica. Death rates in England since 1850. *Tuberculosis.* 1905. Bd. IV. Nr. 1.

[4] Heubner, *Lehrbuch der Kinderkrankheiten.* 2. Aufl.

[5] Medin, Die Furcht vor der Übertragung der Tuberkulose auf die Kinder durch die Kuhmilch ist unbegründet. *Bericht der VI. internat. Tuberkulosekonferenz.* Wien, 19. bis 21. Sept. 1907.

[6] Baginsky, Diskussionsbemerkungen zu Hansemanns Vortrag: „Über Fütterungstuberkulose". *Berliner klin. Wochenschrift.* 1903. Nr. 8.

[7] Finkelstein, *Lehrbuch der Säuglingskrankheiten.* Berlin 1905.



stinaldrüsen, sowie — allerdings manchmal nur bei sorgfältigster Untersuchung (Kuss[1]) — den zugehörigen „Primäraffekt“ im Lungenparenchym. Sehr oft aber besteht nur eine Tuberkulose des Respirationstraktus. Finden sich Affektionen der Brust- und Bauchorgane nebeneinander, so erklärt der Pathologe die ersteren fast ausnahmslos für die älteren, primären. Wenn vereinzelte Autoren eine andere Auffassung haben, und z. B. Fibiger und Jensen[2] primäre Intestinaltuberkulose bei ca. 6 Prozent aller Patienten und bei ca. 11 Prozent aller an Tuberkulose Leidenden, bei Kindern sogar in 16 Prozent, finden, so hält Baumgarten[3] diese Zahl „für viel zu hoch gegriffen“ und bemerkt: „Zweifellos primäre Darmtuberkulose ist nach meinen Erfahrungen sehr selten und hiermit stimmen die meisten pathologischen Anatomen überein.“ Virchow[4], Orth[5], Ribbert[6], Albrecht[7] und viele andere haben sich in durchaus gleichem Sinne geäußert. Orth fand unter 131 Kindern nur 1·5 Prozent von unzweifelhafter primärer Intestinal- und Mesenterialdrüsentuberkulose; Biedert[8] unter 3104 Sektionen tuberkulöser Kinder 16 mal primäre Darmtuberkulose, d. h. in fünf Fällen auf 1000, Baginsky[9] unter 933 keinen einzigen, Grosser[10] unter 1407 Tuberkulosesektionen des Tübinger pathologischen Instituts nur einen solchen Fall, Winkler[11] unter 557 tuberkulösen Kinderleichen, welche im Laufe der letzten 10 Jahre mit besonderer Berücksichtigung des primären Sitzes untersucht wurden, 240 mal Lungentuberkulose ohne Darmaffektion; bei fast sämtlichen

[1] Kuss, *De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine.* Paris 1898.

[2] Fibiger und Jensen, Über die Bedeutung der Milchinfektion für die Entstehung der primären Intestinaltuberkulose im Kindesalter. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 4 u. 5.

[3] Baumgarten, *Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen.* 1904. XX. Jahrg.

[4] Virchow, Mündliche Mitteilungen an R. Koch. *Internat. Tuberkulosekonferenz.* Berlin 1902.

[5] Orth, Zur Statistik der primären Darmtuberkulose. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. Nr. 8.

[6] Ribbert, Die Eingangspforten der Tuberkulose. *Deutsche med. Wochenschr.* 1907. Nr. 42.

[7] Albrecht, *Bericht über den 14. internat. Kongreß für Hygiene und Demographie zu Berlin.* Berlin 1908. Bd. IV.

[8] Biedert, *Münchener med. Wochenschrift.* 1890. — *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 47.

[9] Baginsky, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1880. S. 209.

[10] Grosser, Ein Fall von primärer Darmtuberkulose. *Inaug.-Dissertation.* Tübingen 1900.

[11] Winkler, Zur Pathologie der Tuberkulose des Säuglingsalters. *Verhandlungen der Deutschen pathologischen Gesellschaft.* 8. Tagung zu Breslau 1904. — Jena 1905.



anderen Leichen Darmaffektionen, welche aber den gleichzeitig bestehenden Lungenherden gegenüber als „sekundär“ aufgefaßt werden mußten, während die Fälle, bei denen „schwere Darmtuberkulose bestand, während die Lungen entweder gar keine oder nur so geringfügige tuberkulöse Herde darboten, daß man sich nicht entschließen konnte, das Lungenleiden als den Ausgangspunkt der Darmerkrankung anzusehen, zu den größten Seltenheiten gehörten“, und zu diesen wird noch bemerkt, daß „es der genauesten Durchsicht beider Lungen bedarf, um deren primäre Erkrankung auszuschließen. Denn nicht selten findet man in der anscheinend intakten Lunge schließlich doch noch einen sehr kleinen Herd, welcher zur Aufklärung des Falles dient“. Hamburger und Sluka[1] fanden unter 335 tuberkulösen Kinderleichen keinen einzigen sicheren Fall von primärer Intestinaltuberkulose; eine isolierte Darm- bzw. Mesenterialdrüsentuberkulose kam nicht zur Beobachtung; ferner hat Medin auf der letzten internationalen Tuberkulosekonferenz zu Wien berichtet, daß unter 7500 im Stockholmer „Allgemeinen Krankenhause“ gestorbenen Kindern im 1. Lebensjahre 595 tuberkulös befunden wurden, daß die Krankheit bei 299 in mehreren Organen lokalisiert, bei 273 ausschließlich auf die Lungen- und Bronchialdrüsen beschränkt war, während der Darm und die Mesenterialdrüsen nur in sechs Fällen allein befallen waren. Nach alledem können wir es als nunmehr gesicherte Tatsache betrachten, daß die primäre Ansiedlung der Tuberkelbazillen im Darm und seinen regionären Lymphdrüsen auch im Kindesalter überaus selten ist.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren hat hieraus den Schluß gezogen, daß die intestinale Infektion gegen die bronchogene Infektion ganz außerordentlich zurücktrete, und daß also auch die alimentäre Infektion erst recht zurücktrete, da sie nur einen Teil der intestinalen Infektion ausmache, während der andere Teil durch die vom Menschen stammenden und bei Kontakten, durch Einatmung usw. in die Mundhöhle und von da in den Darm eingeführten Tuberkelbazillen bewirkt werde. Aber diese Folgerung wird heute nicht mehr allgemein anerkannt. Nach v. Behring[3], Calmette[4] u. a. sollen die Tuberkelbazillen durch die Darmschleimhaut

[1] Hamburger, Zur Kenntnis der Tuberkuloseinfektion im Kindesalter. *Festschrift*, enthaltend Arbeiten über Tuberkulose, zur Tagung der 6. internationalen Tuberkulosekonferenz in Wien 1907. Wien und Leipzig 1907.

[2] Medin, Die Furcht vor der Übertragung der Tuberkulose auf die Kinder durch die Kuhmilch ist unbegründet. *Bericht der 6. internat. Tuberkulosekonferenz*. Wien 19. bis 21. Septbr. 1907.

[3] v. Behring, *Beiträge zur experimentellen Therapie*. 1906.

[4] Calmette, *Bericht der 6. internat. Tuberkulosekonferenz*. Wien 1907.



auch ohne nachweisbare Schädigung derselben hindurchtreten, in den Säftestrom des Körpers gelangen und sich, oft nach jahrelanger Latenz in Lymphdrüsen, an ihrer Prädilektionsstelle, in den Lungen, ansiedeln können. Damit hört dann freilich die Zuständigkeit der pathologischen Anatomie für die Beurteilung des Infektionsweges und der relativen Häufigkeit der intestinalen und bronchogenen Infektion auf, und die Entscheidung dieser Frage am Leichenmaterial ist für die Anhänger der Calmetteschen Anschauungen — deren Berechtigung hier nicht diskutiert werden soll — einstweilen nicht möglich.

Nun aber besitzen wir neuerdings noch andere Mittel zur Feststellung der Frage, ob die Infektion durch Perlsuchtbazillen, also auf alimentärem Wege, oder aber durch menschliche Bazillen, also mittels Einatmung oder Berührungen, bedingt war. Die beiden hier in Betracht kommenden Typen von Tuberkelbazillen, der Typus humanus und der Typus bovinus, lassen glücklicherweise so deutlich nachweisbare Differenzen erkennen, daß daraufhin die durch Nahrung mit Perlsuchtbazillen entstandenen Erkrankungen von den in anderer Weise bewirkten Infektionen unterschieden werden können. — Man könnte daran denken, schon am Krankenbett eine Unterscheidung in dieser Richtung mittels der beiden verschiedenen Tuberkuline zu versuchen, wie sie von Kanda[1] bei Rindern mit Erfolg durchgeführt worden ist und nach Spenglers[2] therapeutischen Versuchen mit Rindertuberkulin auch beim Menschen nicht aussichtslos erscheint. Solange aber hierüber keine ausgedehnten Erfahrungen vorliegen oder zuverlässige serumdiagnostische Methoden nach dem Vorgange Bonomes[3] und Sobernheims[4] ausgearbeitet sind, können wir nur an Operations- oder Sektionsmaterial durch Herauszüchtung der Krankheitserreger und Prüfung ihrer Eigenschaften einen Einblick in die Ätiologie gewinnen. Voraussetzung hierfür ist allerdings die Existenz so ausgesprochen und konstant auftretender Merkmale, daß man überhaupt von zwei Typen reden kann. Aber wenn auch der Streit zwischen den „Unitariern“ und „Dualisten“ noch nicht endgültig entschieden ist, so verläuft er doch mehr und mehr zugunsten der letzteren; auch die Mehrzahl derjenigen Autoren, welche im Hinblick auf vereinzelte „atypische“, „intermediäre“

---

[1] **Kanda**, Vergleichende Studien über Tuberkuline von Menschen- u. Rindertuberkelbazillen bei der Diagnose der Rindertuberkulose. *Diese Zeitschr.* Bd. XLVII.

[2] **Spengler**, Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1904. Nr. 31.

[3] **Bonome**, Präzipitinreaktion als diagnostisches Mittel der Tuberkulose und zur Differenzierung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. *Centralblatt für Bakteriologie.* Original. 1907. Abt. I. Bd. IL.

[4] **Sobernheim**, *Ebenda.* Abt. I. Referate. Bd. XXXVIII. Beiheft S. 114.



Tabelle I (Gesamtmaterial).

	Zahl der Personen	Davon enthielten			Die untersuchten Bazillenkulturen stammten von:																	
					Sputum		Lungentub.		Bronchialdrüsentub.		Achseldrüsentub.		Halsdrüsentub.		Primäre Darm- und Mesenterialdrüsentub.		Peritonealtub.		Knochen-, Gelenk-, Nieren-, Hauttub.		Miliartub.	
		T. h.	T. b.	T. h. u. b.	h.	b.	h	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.
Deutsche Tub.-Komm.	140	116	21	3	—	—	40	—	1	—	1	—	12	6	12	13	6	—	42	1	2	1
Englische Tub.-Komm.	54[1]	40	14	—	2	1	10	—	3	—	—	—	6	3	8	10	—	—	11	—	—	—
Gaffky	55[2]	53	(2)[3]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Beitzke	25	23	2	—	—	—	12	1	3	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	7	—

Tabelle IIa (Material von Erwachsenen).

	Anzahl	Davon enthielten			Die untersuchten Bazillenkulturen stammten von:													
					Lungentub.		Bronchialdrüsentub.		Halsdrüsentub.		Primäre Darm- und Mesenterialdrüsentub.		Peritonealtub.		Knochen-, Gelenk-, Nieren-, Hauttub.		Miliartub.	
		T. h.	T. b.	T. h. u. b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.
Deutsche Tub.-Komm.	54	53	—	1	22	—	1	—	2	—	5	—	6	—	15	—	2	—

Tabelle IIb (Material von Kindern).

	Anzahl	Davon enthielten			Die untersuchten Bazillenkulturen stammten von:															
					Lungentub.		Bronchialdrüsentub.		Achseldrüsentub.		Halsdrüsentub.		Primäre Darm- und Mesenterialdrüsentub.		Peritonealtub.		Knochen-, Gelenk-, Nieren-, Hauttub.		Miliartub.	
		T. h.	T. b.	T. h. u. b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.	h.	b.
Deutsche Tub.-Komm.	86	63	21	2	18	—	—	—	1	—	10	6	7	13	—	—	27	1	—	1
Gaffky	55[2]	53	(2)[3]	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Beitzke	25	23	2	—	12	1	3	—	—	—	1	—	—	1	—	—	—	—	7	—

[1] Über die Kulturen von fünf weiteren Personen hat die Kommission noch keine endgültige Entscheidung getroffen.

[2] „Von zwei weiteren", in der Tabelle nicht mitaufgeführten, „Leichen sind die Reinkulturen bereits gewonnen, ihre Prüfung am Kaninchen ist aber noch nicht abgeschlossen." Ein Verdacht, daß der Typus bovinus vorliegen könnte, besteht offenbar nicht.

[3] „Nur für diese zwei Leichen liegt, weil die Züchtung aus dem Meerschweinchenkörper bisher trotz aller Bemühungen nicht gelungen ist, schon jetzt der Verdacht vor, daß es sich um eine Infektion mit Bazillen vom Typus bovinus gehandelt hat".

oder „Übergangsformen“ eine Sonderung der Menschen- und Rinder-Tuberkelbazillen in Varietäten mit dauernden Charakteren nicht zulassen wollen, haben faktisch bei den meisten der von ihnen untersuchten Stämme die Trennung ausgesprochen und je nach ihren Eigenschaften ihre Herkunft auf den Menschen oder das Rind zurückgeführt. Daß die Eigenschaften, welche — nach dem Ausdruck der deutschen Tuberkulosekommission — den Typus humanus und bovinus charakterisieren, beim Wirtswechsel innerhalb kurzer Zeiträume den veränderten Lebensbedingungen gemäß variieren, ist einstweilen eine Behauptung, der die ausreichende Begründung fehlt.

Bei der außerordentlichen Schwierigkeit und Langwierigkeit der differential-diagnostischen Methodik[1] darf es indes nicht wundernehmen, wenn die Zahl der verwertbaren bakteriologischen Untersuchungen über das Vorkommen des Typus bovinus beim Menschen noch keine sehr erhebliche ist. Für die Frage der relativen Häufigkeit beider Typen vollends liegt geeignetes Material vorläufig wenig vor, weil die meisten Autoren und Tuberkulosekommissionen ihre Fälle nach gewissen Gesichtspunkten ausgewählt, nicht aber alle Fälle eines größeren, laufenden Sektionsmaterials ohne Ausnahme einheitlich verarbeitet haben. Die Ergebnisse der bis jetzt vorliegenden größeren Versuchsreihen[2, 3, 4, 5] habe ich in Tabelle I und II zusammengestellt.

In den Organen von 275 Menschen wurden hiernach 232 mal Bazillen vom Typus humanus, 39 mal vom Typus bovinus, 3 mal beide Typen herausgezüchtet. Allein es wäre durchaus irrig, aus diesen Ziffern ohne weiteres zu schließen, daß die Rindertuberkulose unter den Tuberkuloseerkrankungen des Menschen im allgemeinen mit 18 Prozent beteiligt sei. Ein Blick auf Tabelle IIa und b genügt, um uns hierüber zu belehren: Erstens sind viel mehr Kinder als Erwachsene untersucht, da sich begreiflicherweise von vornherein das Hauptinteresse auf die ersteren konzentrierte. Nun gehören aber, mit Ausnahme eines einzigen beide Typen

[1] Vgl. hierzu F. Oehlecker, Untersuchungen über chirurgische Tuberkulosen. *Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1907. Hft. 6.

[2] A. Weber, Vergleichende Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft. III. — Vorwort. *Ebenda.* 1907. Hft. 6.

[3] Royal Commission on Tuberculosis (human and bovine). *Second interim report of the Royal Commission appointed to inquire into the relations of human and animal tuberculosis.* Part. I. London 1907.

[4] Gaffky, Zur Frage der Infektionswege der Tuberkulose. *Tuberkulosis.* 1907. Bd. VI. Nr. 9.

[5] Beitzke, Über die Infektion des Menschen mit Rindertuberkulose. Virchows *Archiv.* Bd. CXC. Beiheft „Tuberkulosestudien“.



beherbergenden Erwachsenen, sämtliche Perlsuchtfälle der deutschen Autoren dem Kindesalter an. Auch von den 14 dem Typus bovinus zuzusprechenden Stämmen der englischen Tuberkulosekommission entfallen, wie ausdrücklich bemerkt ist, 10 auf Kinder mit Intestinaltuberkulose; ob unter den übrigen vier Stämmen, von denen drei aus Halsdrüsen gezüchtet wurden, nicht gleichfalls noch welche von Kindern waren, ist nicht gesagt. Nimmt man hinzu, daß in der kasuistischen Literatur bisher unter einer größeren Reihe von Untersuchungen[1] im ganzen nur fünf Fälle von Erwachsenen bekannt gegeben sind, in denen sich der Typus bovinus fand, dagegen noch etwa 20 Kinder, bei denen dies der Fall war, so dürfte der Schluß berechtigt sein, daß die Häufigkeit des Auftretens des Typus bovinus beim vorliegenden Material mit dem Überwiegen der Kinder in demselben zusammenhängt. Zweitens sind aber von der deutschen und anscheinend auch von der englischen Kommission „in dem Bestreben, möglichst Fälle des Typus bovinus zu finden," unter den Kindern noch die bovinusverdächtigsten Fälle, nämlich die primären Darm- und Mesenterial-, sowie die Halsdrüsentuberkulosen, besonders bevorzugt worden. Daß die Erwartung der Untersucher nicht getäuscht wurde, zeigt die Tabelle; daß durch diese Auswahl aber jeder Schluß auf die wirkliche Frequenz des Typus bovinus, selbst nur für die Kinder, unmöglich wurde, kann auch nicht bezweifelt werden. In Anerkennung dieser Unzulänglichkeit hat denn auch die deutsche Tuberkulosekommission ungerechtfertigte Verallgemeinerungen ihrer Ergebnisse stets zu vermeiden gewußt, während der Bericht der englischen Kommission in dem Satz gipfelt, daß „ein sehr beträchtlicher Teil der Krankheiten und Todesfälle an Tuberkulose, namentlich im Kindesalter, auf den Genuß tuberkulöser Milch zurückgeführt werden muß". Wie verfrüht derartige Folgerungen sind, wird am besten durch die Versuchsreihen von Gaffky und Beitzke beleuchtet. Gaffky berichtet über Untersuchungen an den Bronchial- und Mesenterialdrüsen von 300 nicht ausgewählten Kindern, welche im Kaiser- und Kaiserin-Friedrich-Krankenhaus zu Berlin an den verschiedensten Krankheiten gestorben waren. Im ganzen erwiesen sich von ihnen 57 als tuberkulös infiziert; bei 53 gehörten die infizierenden Bazillen dem Typus humanus an; bei 2 war der Kaninchenversuch noch nicht abgeschlossen; doch scheint bei ihnen kein Grund zu der Annahme vorhanden zu sein, daß der Typus bovinus vorliege. Nur für 2 Leichen, an denen

[1] Siehe die Literatur bei Weber und Taute, Weitere Untersuchungen über Tuberkelbazillen verschiedener Herkunft mit besonderer Berücksichtigung der primären Darm- und Mesenterialdrüsentuberkulose. *Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1907. Hft. 6. — Hoelzinger, Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen tierischer und menschlicher Tuberkulose. *Dissertation.* Gießen 1907.



infolge besonderer Schwierigkeiten bei der Gewinnung der Reinkulturen aus dem Meerschweinchenkörper die Entscheidung noch nicht getroffen werden konnte, besteht Verdacht auf Infektion mit Typus bovinus. „Die Untersuchungen bestätigen also", schließt Gaffky, „die Richtigkeit der Auffassung, daß auch im Kindesalter dem Menschen die Hauptgefahr der tuberkulösen Infektion nicht von den Rindertuberkelbazillen, sondern von den vom Menschen stammenden Tuberkelbazillen droht." Weniger vorsichtig ist Beitzke, der alle Leichen tuberkulöser Kinder, welche im Sommer 1905 zur Obduktion gelangten, auf das Vorhandensein von Rinder- oder Menschentuberkelbazillen untersucht hat, und zwar nicht, wie Gaffky, stets die Bronchial- und Mesenterialdrüsen, sondern je nach Lage des Falles Bronchial-, Mesenterial-, Cervicaldrüsen, Lunge, Hirntuberkel usw. Er fand nur zweimal, bei primärer Darmtuberkulose und bei Lungentuberkulose mit Darmgeschwüren, den Typus bovinus, hält es aber mit Rücksicht auf zwei aus ein und demselben Falle gezüchtete „atypische" Stämme für möglich, daß unter den übrigen 23 Fällen noch bovine Infektionen mit Bazillen sein könnten, „die sich nicht oder nicht sicher (durch die im vorstehenden mehrfach genannten Kriterien) von denen des Menschen unterscheiden lassen. Daraus folgt, daß wir mit einer viel häufigeren tuberkulösen Infektion des Menschen durch das Rind zu rechnen haben, als wir bisher mit unseren bakteriologischen Methoden feststellen konnten, und daß daher die mit 8 Prozent berechnete Häufigkeit vom Rinde stammender tuberkulöser Infektionen bei Kindern augenscheinlich noch zu niedrig angesetzt ist." Ohne auf die bakteriologische, von Kossel[1] ausführlich besprochene Seite dieser Untersuchung eingehen zu wollen, kann ich es, bei aller Würdigung der geleisteten mühevollen Arbeit, nicht für angängig halten, aus einem so geringen Material weitergehende Berechnungen anzustellen oder gar Schlüsse auf die „wirkliche Häufigkeit der Infektion mit Rindertuberkelbazillen im Kindesalter" zu ziehen. Die Insassen unserer Krankenhäuser stellen doch eine nach Alter, sozialer Stellung, Krankheitsursache u. s. m. zu eigenartige und zu wechselnde Menschenkategorie dar, um statistische Rückschlüsse auf die Gesamtheit der frei lebenden Bevölkerung zu gestatten; noch viel vorsichtiger aber werden wir beim Versuch einer derartigen Verwertung des autoptischen Materials zu Werke gehen müssen.

Berücksichtigt man die Fehlerquellen, die bei der Mehrzahl dieser Versuchsreihen durch die Auswahl des Materials ganz zweifellos sich ein-

[1] Kossel, Neuere Arbeiten über Tuberkulose. *Centralblatt für Bakteriologie.* Abt. I. Referate. Bd. XLI. Nr. 1/3.



geschlichen haben, so muß man, um die wirkliche Häufigkeit des Vorkommens von Perlsuchtinfektionen zu erhalten, jedenfalls weit unter den oben berechneten durchschnittlichen Anteil von 18 Prozent heruntergehen. Selbst ein Anteil von 10 Prozent wird für die meisten Verhältnisse noch zu hoch gegriffen sein. Das geht deutlich aus den Prozentzahlen hervor, die man erhält, wenn man ausschließlich die Ergebnisse der Untersuchungen beim Erwachsenen (über 15 Jahre) oder aber die Lungen-(und Bronchialdrüsen-) tuberkulosen berücksichtigt. In beiden Fällen erhält man rund 100 Prozent Typus humanus; unter den 56 untersuchten Lungentuberkulosen findet sich einmal Typus bovinus, also in noch nicht 2 Prozent der Fälle, und zwar nur bei einem Kinde, während die Lungentuberkulosen der Erwachsenen ausnahmslos Typus humanus ergeben haben. Nun beherrschen aber doch andererseits die Sterbefälle der Erwachsenen an Tuberkulose und ferner die Sterbefälle an Lungentuberkulose durchaus das Bild der Verbreitung der menschlichen Tuberkulose. In Deutschland zählen wir auf 85 Sterbefälle der Erwachsenen an Tuberkulose 15 Sterbefälle im kindlichen Alter, und auf 108 Sterbefälle an Lungentuberkulose 10 Fälle von tödlicher Tuberkulose anderer Organe. Die kolossal überwiegende Bedeutung des Typus humanus für die uns interessierende Tuberkulosefrequenz springt aus diesen Zahlen ohne weiteres in die Augen.

Es wird immerhin noch jahrelanger, eifriger und objektiver Forschung bedürfen, bis auf dem Wege der bakteriologischen Untersuchungen eine genauere Berechnung der Frequenz der Perlsuchtinfektionen ausgeführt werden kann. Nun hat aber Koch von Anfang an noch auf ein anderes Verfahren hingewiesen, mittelst dessen es möglich sein wird, über die Größe der seitens der Perlsuchtbazillen dem Menschen drohenden Gefahr Kenntnis zu gewinnen, nämlich statistische und ethnographische Erhebungen. In dieser Richtung liegt bereits mannigfaches Material vor. Zunächst konnten Nachforschungen über das Schicksal von Menschen angestellt werden, welche unzweifelhaft längere Zeit hindurch Perlsuchtbazillen genossen haben. Die Bedingungen zur Sammlung beweiskräftiger Fälle hat Koch auf der internationalen Tuberkulosekonferenz zu Berlin im Jahre 1902 selbst formuliert und die Anregung zu Erhebungen gegeben, welche „auf Ersuchen des Reichskanzlers und auf Grund landesrechtlicher Anordnungen in Preußen, Bayern, Sachsen, Württemberg, Baden und Hessen über Fälle angestellt wurden, in denen Personen längere Zeit hindurch die Milch eutertuberkulöser Kühe getrunken haben". Das Ergebnis dieser bisher nur kurz publizierten Nachforschungen bis zum April 1907 war, daß von im ganzen 53 gemeldeten Fällen nur einer sicher krank und zwar mit dem Typus bovinus infiziert



ist, während bei drei anderen vorläufig nur der Verdacht auf eine tuberkulöse Erkrankung vorliegt, die mit dem Milchgenuß zusammenhängen kann. In vier weiteren Fällen handelt es sich neben dem Genuß von Milch einer eutertuberkulösen Kuh um gleichzeitiges Vorkommen von Tuberkulose in der betreffenden Familie, die mit Bestimmtheit (Nachweis von Typus bovinus in der Milch, von Typus humanus bei zwei kranken Kindern) nicht auf den Milchgenuß zurückgeführt werden kann. Die Ausbeute dieser Erhebungen ist demnach bisher eine sehr geringe.

Im Einklange hiermit stehen die Mitteilungen derjenigen Autoren, welche das Verhältnis der Menschentuberkulose zur Rindertuberkulose namentlich in den Gegenden studiert haben, wo letztere eine ganz besondere Verbreitung hat. U. a. liegen von Biedert[1] solche Mitteilungen für Bayern, von Ganghofner[2] für Böhmen, von v. Starck[3] für gewisse Teile Preußens, von Rördam[4] für dänische Provinzen, von Régner[5] für einzelne Gegenden Schwedens vor; kein einziger von ihnen hat eine besondere Erhöhung der Tuberkulosefrequenz unter den Menschen in perlsuchtreichen Gegenden feststellen können, und ebensowenig konnte in Ländern, in welchen Infektionen mit Perlsucht ausgeschlossen sind, eine besonders günstige Tuberkuloseziffer gefunden werden. Nur Raw hat aus solchen Erhebungen auf eine bedeutende Rolle der Perlsuchtinfektionen in manchen Gegenden geschlossen.

Auf Grund klinischer, pathologisch-anatomischer und experimenteller Erfahrungen kommt Raw[6] zu der Auffassung, daß die Lungentuberkulose mit (sekundären) Darmgeschwüren und Darmdrüsenschwellungen vom Typus humanus des Tuberkelbacillus, dagegen Bauchfell-, (primäre) Drüsenerkrankungen, insbesondere bis zur Verkäsung fortschreitende Mesenterialdrüsentuberkulose ohne Darmgeschwüre, Gelenk-, Knochen-, („probably") Hirnhautentzündungen, Lupus und akute Miliartuberkulose vom Typus bovinus verursacht werde. In dieser Anschauung wurde Raw noch be-

[1] Biedert, Milchgenuß und Tuberkulosesterblichkeit. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1901. Nr. 47.

[2] Ganghofner, Zur Frage der Fütterungstuberkulose. *Verhandlungen der Gesellschaft für Kinderheilkunde.* 1903. S. 165.

[3] v. Starck, *Monatsschrift für Kinderheilkunde.* 1904. S. 109, 110.

[4] Rördam, Udbredelsen af Koaegtuberkulosen i Forhold til Tuberculosen blandt Menneskene. *Hospitaltidende.* 1902. Nr. 3.

[5] Régner, Contribution à la connaissance des rapports existant entre la tuberculose humaine et la tuberculose bovine. *Bulletin de la Ligue nationale suédoise contre la tuberculose.* Stockholm 1907.

[6] Raw, Human and Bovine Tuberculosis with Special Reference to Treatment by Special Kinds of Tuberculin. *Tuberculosis* 1907. Bd. VI. Nr. 4. S. 198.



sonders durch Auskünfte bestärkt, welche er auf seine Anfrage aus verschiedenen Ländern erhielt. Während ihm aus einem landwirtschafttreibenden Distrikt Nord-Amerikas, in welchem sehr viel rohe Milch genossen wird, ein auffälliges Überwiegen der Abdominal-, Knochen-, Gelenk- und Lymphdrüsentuberkulose über die Lungenphthise mitgeteilt wurde, berichtete ihm der Government medical officer zu Bangkok von der Kuhmilch niemals genießenden siamesischen Bevölkerung, daß er im Verlauf seiner 11 jährigen praktischen Tätigkeit daselbst niemals von einem Falle von tuberkulösen Drüsenschwellungen, Lupus oder Tabes meseraica Kenntnis erhalten habe, wiewohl die Lungentuberkulose unter den Erwachsenen in Bangkok sehr häufig sei. Weitere Bestätigungen werden von Raw in Aussicht gestellt. Indessen stehen diesen Berichten Erfahrungen in anderen Ländern, z. B. Japan, Türkei, Faer-Öer-Inseln usw. schroff entgegen. Dort kommen gleichfalls Infektionen mit Kuhmilch nicht in Betracht, trotzdem sind tuberkulöse Lymphdrüsenerkrankungen sehr häufig. Außerdem aber haben die bakteriologischen Untersuchungen chirurgischen Tuberkulosematerials durchaus keine Anhaltspunkte für die Richtigkeit der Rawschen Anschauung erbracht; Oehlecker[1] fand unter 50 chirurgischen Tuberkulosen 45 mal den Typus humanus und nur 5 mal (4 Halsdrüsen- und 1 Knochentuberkulose) den Typus bovinus. Wenn es daher tatsächlich Gegenden gibt, in denen einzelne Tuberkuloseformen in so ausgesprochener Weise fehlen, so müssen hierfür vermutlich ganz andere Verhältnisse, besondere Lebensgewohnheiten der Bewohner u. dgl. ausschlaggebend sein, denen noch weiter nachzuforschen sein wird.

Dagegen habe ich noch einige neuere ethnographische Notizen sammeln können, die eine Bestätigung und Ergänzung meiner früheren Mitteilungen liefern und die durchweg geeignet sind, die Überzeugung von der geringen Beteiligung der alimentären Infektion an der Gesamtverbreitung der Tuberkulose zu stärken.

Für Japan hat Kitasato[2] gelegentlich seines in St. Louis gehaltenen Vortrages „Über das Verhalten der einheimischen Rinder zur Tuberkulose (Perlsucht)“ die von mir verwerteten Angaben und statistischen Belege voll bestätigt. Als Beweis seien aus seinen Schlußsätzen nur folgende Stellen angeführt: „Die menschliche Tuberkulose ist in Japan ebenso häufig wie in anderen zivilisierten Ländern Europas und Amerikas“; „die einheimischen Rinder sind unter natürlichen Verhältnissen für Perlsucht fast gar nicht empfänglich“; „die Einführung fremden Viehes geschah

[1] Oehlecker, Untersuchungen über chirurgische Tuberkulosen. *Tuberkulose-Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* 1907. Hft. 6.

[2] Kitasato, *Diese Zeitschrift.* 1904. Bd. XLVIII.



erst seit 30 Jahren, während die menschliche Tuberkulose in Japan schon von jeher existierte"; „Betreffs der Anschauung v. Behrings über den Infektionsweg lege ich das Geständnis ab, daß die Säuglingsmilch (Kuhmilch) für die Schwindsucht bei uns in Japan keine Rolle spielen kann"; und schließlich, mit Rücksicht auf Raws Ansicht, „das Vorkommen von primärer Intestinaltuberkulose ist bei Erwachsenen und Kindern ziemlich häufig, obwohl die Kinderernährung" — und auch die der Erwachsenen — „mit Kuhmilch in keiner Beziehung steht".

Für Grönland liegen Bestätigungen von H. Rördam[1] vor, welcher neben der von mir bereits angeführten Arbeit Kjiers[2] noch eine Mitteilung Meldorfs[3] beibringt. Dieser untersuchte gelegentlich einer Impfreise im westlichen Grönland 37 von der Ostküste eingewanderte Grönländer am Tage nach ihrer Ankunft; bei 17 von ihnen stellte er krankhafte, bei 3 zweifellos tuberkulöse Veränderungen der Lungen fest; bei 4 ergab die Anamnese Hämoptysen. Auch Rördam versichert, daß die Möglichkeit einer Infektion mit Rindertuberkulose in Grönland „völlig ausgeschlossen" ist, und gibt gleichfalls den in meiner früheren Mitteilung geschilderten elenden Wohnungsverhältnissen und schlechten Lebensgewohnheiten der Grönländer die Schuld an der starken Verbreitung der Tuberkulose. Auch Kinder fallen ihr massenhaft zum Opfer und bei ihnen „zählt" nach Kjier, wie noch ausdrücklich hervorgehoben sei, „die Meningitis tuberculosa unter den Sterblichkeitsursachen zu den allerhäufigsten".

Für die asiatische Türkei enthalten Mitteilungen von Christ[4], welcher 4 Jahre im Krankenspital der Deutschen Orientmission zu Ourfa in Ober-Mesopotamien tätig war, einschlägiges Material. Christ berichtet, daß die Tuberkulose in dieser Gegend außerordentlich verbreitet sei; unter den ambulanten Patienten litten 10 Prozent an tuberkulösen Erkrankungen. Die Lungentuberkulose verläuft im allgemeinen schneller, „deletärer", als in Europa. Zum Stillstand oder zur Ausheilung neigende Fälle mit chronischem Verlauf sind selten. Sehr häufig sind — wiederum im Gegensatz zu Raws Anschauungen — tuberkulöse Lymphome bei Kindern und jungen Leuten, etwas seltener Knochentuberkulose.

Die Säuglinge erhalten die Mutterbrust, und zwar in der Regel 2 Jahre lang. Ist die eigene Mutter zu einer so langen Ausdehnung

[1] H. Rördam, Die Ansteckungswege der Tuberkulose. *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1904. Bd. VI. Hft. 3.

[2] H. Kjier, Meddedelser om Sygdomsforhold i Grönland. *Ugescrift for Læger.* 1900. Nr. 19.

[3] G. Meldorf, *Meddedelser from Grönland.* 1904. Hft. 25.

[4] H. Christ, Medizinisches aus dem Orient. *Medizin. Klinik.* 1905. Nr. 33.

der Laktation nicht imstande, so übernimmt eine Verwandte oder Nachbarin das Kind und stillt es zugleich mit dem ihrigen. Milch wird niemals, auch nicht von den Erwachsenen, roh genossen, weil das Volk sie in diesem Zustande für ungesund hält, sondern fast ausschließlich in Form von, aus gekochter Milch bereiteter, Sauermilch oder in Form von Käse oder eines mit Reis gekochten, süßen Breies. Von Fleisch wird neben Geflügel fast nur Schaffleisch gegessen, allerdings nicht nur gebraten oder gekocht, sondern auch roh zu Brei zerklopft und mit getrocknetem Weizen, zerschnittenen Zwiebeln, Pfefferschoten u. dgl. vermischt. Als Ursache der starken Verbreitung der Tuberkulose spricht Christ namentlich das rücksichtslose Ausstreuen der Sputa innerhalb der „vielfach ganz lichtlosen, höhlenartigen Gemächer" an, in denen oft sehr zahlreiche Insassen eng zusammenleben.

Von Erhebungen über früher noch nicht aufgeführte Gegenden habe ich folgende mitzuteilen:

I. Rumänien.

Die erhebliche Verbreitung der Tuberkulose in Rumänien hat Babes[1,2] in den letzten Jahren mehrfach betont und zum Ausgangspunkt einer groß angelegten Organisation behufs ihrer Bekämpfung gemacht.[3] In den Städten, in welchen allein die Todesursachen registriert werden, entfallen 11 bis 12 Prozent aller Gestorbenen auf die Todesfälle an Lungentuberkulose; auf dem Lande schätzt Babes ihre Anzahl etwas geringer, auf etwa 10 Prozent. Allein in Bukarest mit einer Einwohnerzahl von fast 300000 erreichte die durchschnittliche Zahl der Todesfälle in den Jahren 1890 bis 1897 849, d. h. die sehr hohe Frequenz von 36·6 auf 10000 Lebende; in Galatz (1896 bis 1897) stieg sie bis 39·8, in Jassy (1896 bis 1897) sogar bis auf 41·6 an. Für sämtliche Städte Rumäniens berechnet sie sich nach Babes auf 34 bis 38, während sie z. B. für die deutschen Orte mit mehr als 15000 Einwohnern im Durchschnitt der Jahre 1891 bis 1900 nur 22·4 beträgt.

Für diese starke Verbreitung kommt nun aber Kuhmilch insbesondere als Säuglingsnahrung sicher nicht in Frage. Wie Babes schon früher kurz publiziert und mir in einem freundlichst zugesandten Schreiben näher ausgeführt hat, „existieren in den meisten Distrikten und Lokali-

[1] V. Babes, Die Tuberkulose in Rumänien und die Mittel zur Bekämpfung derselben. *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1900. Bd. I. Hft. 5.

[2] Derselbe, Über den Ursprung und die Bekämpfung der Tuberkulose. Sitzungsbericht der Rumänischen Akademie der Wissenschaften vom 6. Februar 1904. Ref.: *Zeitschrift für Tuberkulose.* Bd. VII. S. 272.

[3] Vgl. *Tuberculosis.* Bd. 4 u. 5.



täten mit viel Tuberkulose keine Milchkühe, und die Säuglinge werden überhaupt nicht mit Kuhmilch ernährt". Auch Hr. Dr. Fritz Schröter zu Câmpina in Rumänien, welcher als Chef-Ingenieur einer chemischen Gesellschaft seit vielen Jahren das Land bereist und mit den Sitten der Bevölkerung aufs beste vertraut ist, hat mir versichert, daß die Kinder nur an der Brust, und zwar oft sehr lange ernährt werden, und daß ferner das Rindvieh fast ausschließlich Arbeitszwecken dient.

Sichere Anhaltspunkte, worauf die hohe Phthisefrequenz in Rumänien zurückzuführen ist, lassen sich nicht erbringen. Babes neigt offenbar zu der Meinung, daß gewisse Mißstände, insbesondere enges Zusammenwohnen, im Verein mit der in weiten Volksschichten noch herrschenden völligen Unkenntnis von der Ansteckungsgefahr die Hauptschuld tragen.

11. Die Faer-Öer.

Die zu Dänemark gehörigen Faer-Öer bestehen aus zahlreichen kleinen Inseln mit etwa 100 Dörfern und Flecken, welche sämtlich am Meere gelegen sind. Ihre Bewohner, nach der letzten Zählung am 1. Februar 1906[1] 16349 Seelen, fristen bei Schafzucht, Vogelfang, Fischerei und Waljagd ein mühsames und gefahrvolles Dasein. Bis vor kurzem lebten sie in größter Weltabgeschiedenheit; selbst zwischen den einzelnen Inseln und Dörfern ist der Verkehr durch breite Meeresarme mit reißenden Strömungen und gefürchteten Brandungen oder durch steile, felsige Scheidewände vielfach äußerst erschwert. So wird es verständlich, daß die Bevölkerung weder aus eigener Initiative noch durch Zuzug fremder Elemente Änderungen in ihrer Zusammensetzung oder in ihren Lebensgewohnheiten erfahren, sondern sich und seine Sitten seit Jahrhunderten in ganz wunderbarer Gleichartigkeit erhalten hat. Diese eigentümlichen Verhältnisse haben von jeher das Interesse der Ärzte erweckt und besonders zu epidemiologischen Studien angeregt, für welche schon vor den Zeiten einer amtlich geordneten Statistik die auf den engsten Kreis beschränkte mündliche Tradition Material von „beinahe voller geschichtlicher Wahrheit" lieferte. Die bekannteste derartige Studie ist **Panums**[2] Bearbeitung der durch ein englisches Schiff veranlaßten, schweren Masernepidemie im Jahre 1846. Die große Bedeutung der Faer-Öer auch für die Tuberkuloseforschung erkannt zu haben, ist das Verdienst Boegs.[3] Gestützt auf um-

[1] *Statistisk Aarborg for Danmark.* 1907. XII.

[2] Panum, Beobachtungen über das Masernkontagium. Virchows *Archiv.* 1847.

[3] Boeg, Über erbliche Disposition zur Lungenphthisis. *Diese Zeitschrift.* Bd. IL. S. 161.



fassende praktische Erfahrungen und eingehendste Erhebungen im Verlaufe einer mehr als 10jährigen Tätigkeit als beamteter Arzt der Faer-Öer, sowie an der Hand alles einschlägigen, in Kirchenbüchern, Hospitaljournalen und amtlichen Akten niedergelegten Materials weist er zunächst die allgemein vertretene Anschauung zurück, daß die Lungenphthise auf den Faer-Öer selten vorkomme, „eine Erzählung, die nur so oft erzählt worden ist, daß es ihr gelungen ist, sich als Tatsache zu behaupten". Bereits Ende des 18. Jahrhunderts finden sich in den Kirchenbüchern zweifellose Fälle verzeichnet; sie häufen sich in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts gelegentlich zu „Hausepidemien", so daß der Bericht des Gesundheitskollegiums für das Jahr 1843 schon von der auf den Faer-Öer „endemischen Phthisis" spricht, und von Jahr zu Jahr weisen die amtlichen Berichte immer ernster auf die Häufigkeit und weitere Ausdehnung der Krankheit hin. Den vollen Einblick aber konnte man erst vom Jahre 1879 ab gewinnen, in welchem die obligatorische Leichenschau und die Kontrolle der von den Leichenschauern ausgestellten Totenscheine durch die beamteten Ärzte angeordnet wurde. Seitdem „konnte man nicht anders, als das ganz gewöhnliche Vorkommen der Lungenschwindsucht einsehen". In der Zeit von 1879 bis 1898 waren im ganzen 305 Personen, d. i. 8 Prozent aller Gestorbenen oder 11·8 von 10000 Lebenden gestorben, wenn man für letztere Berechnung das Ergebnis der Volkszählung im Jahre 1890 mit 12955 Seelen zugrunde legt, — eine Phthisefrequenz, wie sie z. B. in sehr zahlreichen Grafschaften Englands[1], in Japan (1886 bis 1895: in 11·8)[2], in Kleinstädten Dänemarks[3] und Frankreichs[4] nicht oder nur unwesentlich überschritten wird.

Die Ernährung der Säuglinge erfolgt nach Westergaard[5] ganz allgemein an der Brust durch die Mutter selbst. Die Säuglingssterblichkeit ist dementsprechend auch eine sehr geringe, nur 6·3 auf 100 Lebendgeborene, während in Dänemark und Norwegen, zwei Staaten, die sich auf dem europäischen Kontinent einer besonders niedrigen Säuglingsmortalität rühmen dürfen, die entsprechenden Zahlen 13·3 (1895 bis 1900) und 9·6 (1886 bis 1890) lauten. Aber auch für die späteren Lebensalter

[1] Fr. Prinzing, Die Verbreitung der Tuberkulose in den europäischen Staaten. *Diese Zeitschrift.* 1904. Bd. XLVI. S. 517.

[2] B. Heymann, Statistische und ethnographische Beiträge zur Frage über die Beziehungen zwischen Säuglingsernährung u. Lungenschwindsucht. *Ebenda.* 1904. Bd. XLVIII. S. 45.

[3] Lehmann, *Über das Vorkommen der Lungenschwindsucht in Dänemark.* Kopenhagen 1886.

[4] Straus, *La tuberculose et son bacille.* Paris 1895.

[5] Westergaard, *Die Lehre von der Mortalität u. Morbilität.* 2. Aufl. Jena 1901.



war bis vor wenigen Jahren eine Infektion mit Kuhmilch, Milchprodukten oder anderweitigem perlsüchtigem Material ganz auszuschließen. Boeg hat die Verbreitung der Tuberkulose unter den Rindern der Faer-Oer mit äußerster Sorgfalt und mit Unterstützung staatlich entsandter Tierärzte durch Nachfrage, Autopsien, Tuberkulininjektionen usw. durchforscht und versichert auf das bestimmteste, daß das einheimische Vieh tuberkulosefrei war, daß die einzelnen, vor dem letzten Dezennium des vorigen Jahrhunderts importierten Tiere sich mit Leichtigkeit haben auffinden lassen und gesund waren, und daß erst die etwas regere Einfuhr dänischen Viehes um die Wende des 19. Jahrhunderts das Auftreten der Perlsucht und ihre Übertragung auch auf einheimische Rinder verschuldet habe. Für das von uns benützte Krankenmaterial kommen danach Perlsuchtinfektionen sicher nicht in Betracht. Um so interessanter ist auch hier wieder die Tatsache, daß Boeg auch von einer großen Reihe von Drüsen-, Knochen- und Gelenktuberkulosen berichtet, Fälle, die übrigens die Gesamt-Tuberkulosefrequenz noch wesentlich über die oben nur in Betracht gezogene Phthisemortalität erhöhen würden.

Zur Ergründung der Ursachen dieser erschreckenden Phthiseverbreitung hat Boeg Nachforschungen über sämtliche 305 Gestorbenen, von denen allen Totenscheine mit ärztlich beglaubigter Diagnose vorlagen, sowie über 49 noch lebende, von ihm selbst untersuchte Phthisiker angestellt und ist, unter entschiedener Ablehnung hereditärer Momente, zu der Überzeugung gelangt, daß „das frische und frisch virulente, während des Hustens als feine Tropfen in der Luft verspritzte Expektorat der Phthisiker die gewöhnliche Ansteckungsursache sei. In nicht weniger als 262 von 342 Fällen von Lungenphthisis, über welche Auskunft über verwandtschaftliche Verhältnisse zu Wege gebracht worden war, hat sich nämlich Ansteckung der Art nachweisen lassen, also in 77 Prozent der Fälle", — in der Tat eine imponierende Bestätigung für die Bedeutung der Flüggeschen Tröpfcheninfektion.

Kurz erwähnt sei noch, daß offenbar ganz ähnliche, nur statistisch nicht so gestützte, Verhältnisse wie in Grönland und auf den Faer-Oer auch in Island[1] und bei den Indianern des arktischen Nord-Amerika[2] vorliegen, bei denen gleichfalls nach J. Lang die Tuberkulose außerordentlich verbreitet ist.

---

[1] Westergard, *Die Lehre von der Mortalität und Morbilität.* 2. Auflage. Jena 1901.

[2] J. Laing, Virchow-Hirsch *Jahresbericht für 1901.* Bd. XXXVI, 1. S. 416.

III. Ägypten.

Die Bevölkerung des Niltales ist eine ungemein vielgestaltige. Sie läßt sich nach von Becker[1], dem seit sehr vielen Jahren in Ägypten ansässigen Chefarzt des österreichisch-ungarischen Hospitals zu Kairo und der zentralafrikanischen Mission, in Eingeborene, nämlich Fellachen, Stadtaraber, Kopten, Beduinen, und Eingewanderte, vor allem aus dem südlichen Kataraktgebiet stammende Nubier („Berbéri"), einteilen, zu denen noch Syrier, Armenier, Juden, Albanesen, Bulgaren, Griechen, Türken und einzelne Angehörige anderer Nationen hinzukommen. Unter diesen sehr verschiedenartigen Elementen kommt nach von Becker bei den Fellachen und Beduinen die Tuberkulose fast gar nicht, bei den Stadtarabern und Kopten häufig, bei den Berberinern in „geradezu erschreckendem" Maße vor. Diese Angaben sind mir von Herrn Dr. Goebel, langjährigem Leiter eines dortigen Krankenhauses, und Herrn Professor Dr. Emil Gotschlich, Sanitätsinspektor in Alexandrien, durchaus bestätigt und in dankenswerter Weise durch eigene Mitteilungen für die uns interessierende Frage ergänzt worden. Nach Dr. Goebels Erfahrungen sind außer den Berberinern noch die armen geflüchteten Armenier ganz besonders von der Tuberkulose heimgesucht. Genauere statistische Zahlen für die Häufigkeit der Tuberkulose bei den verschiedenen Bevölkerungsgruppen sind nicht zu erbringen. Die seitens der ägyptischen Sanitätsbehörden veröffentlichten Statistiken kennen nur zwei Hauptgruppen, nämlich „Indigènes", d. h. alle ägyptischen und ottomanischen Staatsangehörigen welcher Herkunft auch immer, und „Etrangers". Um einen ungefähren ziffermäßigen Anhalt für den Anteil der städtischen arabischen Bevölkerung zu gewinnen, hatte Herr Professor Gotschlich die Freundlichkeit, nach den offiziellen Sanitätsberichten der ägyptischen Regierung die Phthisemortalität nur für die beiden, ihm wohlbekannten Städte Alexandrien und Kairo zu berechnen. Danach war die

jährliche Phthisemortalität im Durchschnitt der Jahre 1895 bis 1899

bei den „Indigènes":

in Alexandrien	2267	auf	1 Mill. Einw.,	bzw.	685	auf	10000 Gestorbene,
„ Kairo	2379	„	1 „ „	„	652	„	10000 „ ;

bei den „Etrangers":

in Alexandrien	1700	auf	1 Mill. Einw.,	bzw.	938	auf	10000 Gestorbene,
„ Kairo	2258	„	1 „ „	„	921	„	10000 „ .

[1] v. Becker, Ägypten und die Tuberkulose. *Münchener med. Wochenschrift.* 1904. Jahrg. LI. Nr. 9.



Da nach Gotschlich unter den Indigènes die „Stadtaraber" außerordentlich überwiegen, in Alexandrien z. B. mindestens 70 Prozent ausmachen, so ist man berechtigt, die genannten Mortalitätsziffern in erster Linie auf diese Bevölkerungsgruppe zu beziehen. Auch bezüglich der hohen Tuberkulosefrequenz unter den Berberinern stimmt Gotschlich durchaus bei. Die ganz auffällige Häufung der Tuberkulose unter den Negern hat gleichfalls auch Ibrahim Pascha Hassan,[1] der Präsident der Medizinschule in Kairo, betont: Unter den Sektionen der im Hospital zu Kasr-el-Aïny gestorbenen Phthisiker betreffen nach seinen Erfahrungen 80 Prozent Neger.

Bei allen diesen von der Tuberkulose so schwer heimgesuchten Bevölkerungsschichten spielt die Aufnahme infizierter Nahrungsmittel für die Entstehung der Krankheit keine Rolle. Von Herrn Prof. Gotschlich wird „mit aller Bestimmtheit" angegeben, daß in der eingeborenen Bevölkerung die Säuglinge fast ausschließlich an der Mutterbrust ernährt werden. Dasselbe hat er durch Erkundigungen bei Berberinern über die Säuglingsernährung in ihrer Heimat in Erfahrung gebracht, und endlich habe ich betreffs der Armenier von Herrn Dr. Tatewossianz aus Eriwan die zweifellose Versicherung erhalten, daß unter ihnen die natürliche Ernährung des Säuglings, oft noch lange über das erste Lebensjahr hinaus, durchaus die Regel ist. Aber auch die Erwachsenen haben kaum Gelegenheit zum Genuß perlsüchtigen Materials. Kuhmilch ist kaum vorhanden und kommt ebenso wie die Butter, welche nur „in Gesellschaft" gereicht wird, schon ihres hohen Preises (60 Pf. pro Liter) für die breiten Volksschichten nicht in Betracht. Auch ihr Ersatz, die Milch des einheimischen Büffels, hat für die Allgemeinheit noch einen viel zu hohen Preis (40 Pfg. pro Liter). Überdies ist nach Prettner[2] der Büffel immun gegen Perlsucht. Fleisch ist gleichfalls sehr teuer und nur den Wohlhabenden zugänglich. Es bleibt somit nur die Möglichkeit einer Übertragung von Mensch zu Mensch und diese ist, nach dem übereinstimmenden Urteil aller mit den Lebensgewohnheiten der betreffenden Bevölkerungsschichten Vertrauten, in reichstem Maße gegeben. Dieselben Mißstände, welche bereits früher bei den Türken geschildert wurden, herrschen auch hier. Unter ganz besonders ungünstigen, der Weiterverbreitung der Krankheit Vorschub leistenden Verhältnissen aber leben die Berberiner. Aus ihrer Heimat am oberen Nil, in welcher sie ihre Familie zurück-

[1] Ibrahim Pascha Hassan, De la tuberculose en Egypte. *Premier Congrès égyptien de Médecine au Caire.* 20.—23. décbr. 1902.

[2] Prettner, Beitrag zur Rassenimmunität. *Centralblatt für Bakteriologie.* 1900. Nr. 3.



lassen, nach Alexandrien oder Kairo eingewandert und hier zumeist als Türsteher in Diensten, entbehren sie oft eines festen Wohnsitzes, schlafen nicht selten in einem engen Unterkunftsraum, im Hausflur oder einem dunklen, schmutzigen Winkel unter der Treppe, zusammen mit ihren Kameraden; „man muß nur einmal gesehen haben", schreibt Gotschlich, „in wie widerwärtiger Weise diese bei einander sitzenden Leute fast ununterbrochen herumspucken, um die Häufigkeit der Tuberkuloseinfektion von Mensch zu Mensch bei dieser in ungeordneten und unhygienischen Verhältnissen lebenden Bevölkerungsschicht zu verstehen."

IV. Goldküste.

Nach R. Fisch[1], welcher 20 Jahre lang als Missionsarzt an der Goldküste tätig war, ist die Tuberkulose in dieser Gegend außerordentlich häufig. 12 Prozent seiner Patienten hatten tuberkulöse Leiden, zumeist (rasch verlaufende) Lungenphthise, viel seltener Darm-, Drüsenaffektionen usw.; Knochen- und Hauttuberkulose kamen nicht zur Beobachtung. Die Säuglinge werden an der Mutterbrust oder mit einer Art von Palmölemulsion ernährt; Kuhmilch fehlt vollständig. Die Ursachen der starken Tuberkuloseverbreitung sieht Fisch in der niedrigen Kulturstufe der Einwohner, insbesondere in dem rücksichtslosen Ausstreuen des Sputums in den engen, elenden Hütten und in der reichlichen Gelegenheit zu Kontaktinfektionen durch gemeinsame Benützung von Gebrauchsgegenständen.

An einer ganzen Reihe von Beispielen konnte ich somit wiederum den Beweis erbringen, daß die Tuberkulose auch ohne die Aufnahme von tuberkelbazillenhaltiger Nahrung eine ebenso große Verbreitung finden kann, wie unter Verhältnissen, wo Gelegenheit zu Infektionen mit Perlsucht gegeben ist. Bei der Abschätzung der relativen Häufigkeit der verschiedenen bei der Entstehung der Tuberkulose beteiligten Infektionsarten hat man daher nicht den tuberkelbazillenhaltigen Nahrungsmitteln eine ganz besondere, überragende, sondern im Gegenteil eine äußerst geringe Bedeutung beizumessen.

[1] R. Fisch, Über die Ätiologie der Tuberkulose auf der Goldküste. *Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte.* 1904. Nr. 32.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Experimentelle Untersuchungen über die Eintrittswege des Tuberkelbacillus.

Von

Prof. **H. Reichenbach,**
Abteilungsvorsteher am Institut.

In der Auseinandersetzung über die Infektionswege der Tuberkulose wird von verschiedenen Seiten — v. Behring[1], Calmette und Guérin[2], Vallée[3], Schlossmann[4], Pawlowsky[5] u. a. — zur Stütze für die Theorie der intestinalen Entstehung die Tatsache angeführt, daß es bei vielen Versuchstieren gelingt, durch Verfütterung von Tuberkelbazillen eine typische Lungentuberkulose zu erzeugen. Es ist aber auffallend, daß sich die meisten Autoren mit diesem Nachweis begnügt haben und allein aus der Möglichkeit der intestinalen Infektion weitgehende Schlüsse auf die Entstehung der Tuberkulose beim Menschen gezogen haben. Denn dieser Schlußfolgerung fehlt offenbar ein wichtiges Glied: es fehlt der Vergleich mit dem Wege der Inhalation. Wenn aus solchen Versuchen der Schluß auf das Überwiegen der intestinalen Infektion unter natürlichen Verhältnissen gezogen werden sollte, so mußte der Nachweis erbracht werden, daß dieselbe Bakterienmenge, die bei der Verfütterung zur

[1] v. Behring, Tuberkulosebekämpfung. *Vortrag*, gehalten auf der 75. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. 1903. S. 27.

[2] Calmette und Guérin, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. I. mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur*. 1905. p. 601.

[3] Vallée, *Ebenda*. 1905. p. 619.

[4] Schlossmann u. Engel, Zur Frage der Entstehung der Lungentuberkulose. *Deutsche med. Wochenschrift*. 1906. Nr. 27. S. 1070.

[5] A. D. Pawlowsky, *Zeitschrift für Tuberkulose*. Bd. XII. S. 31.



Infektion führte, bei der Einverleibung durch Inhalation unwirksam geblieben wäre: es mußte also eine quantitative Vergleichung der beiden Infektionsarten vorgenommen werden.

Diesen Vergleich mit dem Inhalationswege haben sich die meisten Autoren sehr leicht gemacht. Eigene Experimente hat wohl nur Vallée angestellt, aber mit unzureichender Methodik und dementsprechend negativem Erfolge.

Die meisten haben sich auf die negativen Resultate berufen, welche einzelne andere Forscher zu verzeichnen haben, und die überaus zahlreichen positiven Ergebnisse, die von der Mehrzahl der Untersucher erzielt wurden, kurzerhand damit erklärt, daß in diesen Fällen der Erfolg nicht den in die Lunge inhalierten, sondern denjenigen Bazillen zuzuschreiben sei, die mit dem Speichel verschluckt und in den Darm gelangt seien.

Es ist aber einleuchtend, daß auch für diese Auffassung eine quantitative Betrachtungsweise unerläßlich ist. Am leichtesten wird man zu einem Urteil über die Bedeutung der beiden Infektionswege dann gelangen, wenn es gelingt, im Experiment den einen von ihnen vollständig auszuschließen. Wenn aber in einem Versuche beide Wege, der durch die Lungen und der durch den Darm, beschritten sind, so kann die Entscheidung darüber, welcher von diesen Wegen der wirksame gewesen, nur dadurch erbracht werden, daß für jeden einzelnen Weg erstens die Bazillenmenge festgestellt wird, die zur Infektion nötig ist, und zweitens diejenige, die ihn wirklich passiert hat. Nur auf der Kenntnis dieser Zahlen lassen sich sichere Schlüsse aufbauen.

Durch die Versuche von Findel[1] sind für das Meerschweinchen diese Zahlenwerte ermittelt. Findel konnte nachweisen, daß zur Infektion auf dem Inhalationswege wenige Bazillen genügen, und daß für die intestinale Infektion millionenfach größere Mengen nötig sind. Die bei Inhalationsexperimenten in den Darm gelangende Bazillenzahl kann aber nur das Doppelte oder Drei- oder Vierfache der inhalierten Menge erreichen; eine unabsichtliche Infektion durch den Darm ist bei diesen Experimenten also absolut ausgeschlossen.

Bei Hunden und Kälbern konnte eine genaue Bestimmung der für die aërogene Infektion nötigen Bazillenmengen nicht erzielt werden, dafür gelang es hier aber, durch die vorherige Tracheotomierung der Versuchstiere den intestinalen Weg mit Sicherheit ganz auszuschalten. Durch Vergleich mit den von anderen Untersuchern für die Infektion vom Darm aus gefundenen Werten ließ sich auch hier feststellen, daß selbst unter

[1] H. Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- u. Fütterungstuberkulose. *Diese Zeitschrift.* 1907. Bd. LVII. S. 104.



den ungünstigsten Annahmen für die Inhalation die bei der Fütterung nötigen Dosen mehrere tausendmal größer sind.

Im folgenden möchte ich über einige weitere, zur Klärung dieser Fragen unternommene Untersuchungen berichten.

I. Vergleichende Versuche über Inhalation und Fütterung an Meerschweinchen mit vereinfachter Methodik.

Findel hatte sich bei seinen Versuchen zur Feststellung der für die Inhalation nötigen Bakterienmengen eines von mir konstruierten Apparates bedient, der zwar eine sehr genaue Dosierung gestattet, der aber in Konstruktion und Handhabung so kompliziert ist, daß die Nachprüfung seiner Resultate durch andere sehr erschwert ist. Besonders wird die langwierige und mühevolle, aber unumgänglich notwendige Eichung des Apparates viele von seiner Benutzung abschrecken.

Eine Ergänzung der Findelschen Versuche erschien deshalb zunächst in der Richtung wünschenswert, daß sie mit einer vereinfachten Methodik wiederholt und auf diese Weise der Nachprüfung leichter zugänglich gemacht würden. Eine solche einfache Versuchsanordnung hat auch den Vorteil, daß die Resultate unmittelbar in die Augen fallen und dadurch beweiskräftiger erscheinen, als wenn, wie bei den Findelschen Versuchen, die zur Wirkung gekommenen Bakteriendosen sich erst aus einer längeren Rechnung auf Grund einer umständlichen Eichung ergeben.

Allerdings muß man dabei auf eine genaue Feststellung der inhalierten Bakterienmengen verzichten. Das kann aber ohne Schaden für die Beweiskraft der Versuche geschehen, wenn nur die Versuchsanordnung so getroffen und die Berechnung so angestellt wird, daß alle überhaupt möglichen Fehler zugunsten der Fütterung ausschlagen. Bei der nun nachgewiesenen enormen Überlegenheit der Inhalation kann man in dieser Richtung sehr weit gehen, ohne eine zu große Abschwächung der Resultate fürchten zu müssen.

Die Versuchsanordnung, deren ich mich bediente, war folgende. An einem Kasten aus Zinkblech, in dem die Tiere bequem Platz haben, wurde die eine Stirnwand horizontal in zwei gleiche Hälften geteilt, die beide einen halbkreisförmigen Ausschnitt haben. Die obere Hälfte der Wand ist in einem Falz in senkrechter Richtung verschiebbar, so daß die durch die Ausschnitte begrenzte Öffnung mehr oder weniger groß gemacht werden kann. Die Tiere werden so in den Kasten hineingesetzt, daß der Kopf aus der Öffnung hervorragt und der Hals auf dem unteren Rande des Ausschnittes aufruht; die obere Hälfte der Wand wird dann so weit



herunter geschoben, daß beide Ausschnitte den Hals umschließen, und so das Tier am Zurückziehen des Kopfes hindern. Der Kasten wird dann mit einem in Scharnieren beweglichen Deckel verschlossen, wodurch zugleich die verschiebliche Wand fixiert wird.

Zur Verstäubung der Tuberkelbazillen wurde wieder der Buchnerspray in derselben Anordnung, wie in den Findelschen Versuchen benutzt. Zum Betriebe diente eine Radfahrpumpe von 175 ccm Inhalt, mit 60 Stößen in der Minute. Auf das abführende Rohr des Sprays wurde mit Hilfe eines weiten Schlauches ein Trichter von 6 cm vorderem Durchmesser gesetzt, und dieser so vor dem Kasten mit dem Meerschweinchen angebracht, daß die Schnauze des Tieres eben in den Trichter hineinragte. Das Tier atmet also ohne jede Behinderung aus dem den Trichter verlassenden Luftstrom, so weit nicht durch die Luftbewegung eine Mischung mit Außenluft eintritt. Nach einigem anfänglichem Widerstreben verhalten sich die Tiere während des Versuches vollkommen ruhig, insbesondere ist die Atmung nicht beschleunigt oder besonders tief.

Die Versuche wurden so angeordnet, daß Meerschweinchen und Trichter im Freien auf einem Fensterbrett aufgestellt waren. Der Experimentator mit Spray und Luftpumpe befand sich vollkommen geschützt im Zimmer; der bazillenhaltige Luftstrom wurde durch ein in den Fensterrahmen eingekittetes Rohr nach außen geleitet. Das Fenster war so gelegen, daß eine Gefährdung außen befindlicher Personen durch die verwehten Tuberkelbazillen nicht zu fürchten war.

Zur Verfütterung wurde dieselbe Aufschwemmung benutzt, wie zum Versprayen. Am zweckmäßigsten erwies es sich, die bakterienhaltige Flüssigkeit mit einem festausgedrückten Brei von fein zerriebenen Mohrrüben zu vermischen. Die Tiere hatten seit dem Abend vorher gehungert und fraßen den Brei in kurzer Zeit auf.

Bei der Festsetzung der zu verwendenden Dosen bin ich nun so weit zu ungunsten der Inhalation verfahren, daß ich von der Annahme ausging, die ganze überhaupt versprayte Bazillenmenge sei von den Tieren eingeatmet worden. Der benutzte Spray verstäubte in einer Minute 0·02 ccm Flüssigkeit, die Tiere atmeten 10 Minuten. Zur Verfütterung mußten demnach je 0·2 ccm der benutzten Aufschwemmung kommen. Die angewandte Kultur, Typus humanus, war 6 Wochen alt, auf Beckschem Agar gezüchtet: 1 mg, feucht abgewogen, enthielt 40 Millionen Bazillen. Bei der Anstellung der Versuche hat mich Herr Dr. W. Kohn aus Czenstochau freundlichst unterstützt.

Im einzelnen wurden folgende Dosen gegeben; Aufschwemmung I enthielt im Kubikzentimeter 0·5 mg Bazillen, versprayt wurden 0.2 ccm = 0·1 mg = 4 Millionen Bazillen. Diese Dosis erhielten zwei Tiere, zwei



weitere Tiere erhielten 0·2 ccm derselben Aufschwemmung mit dem Futter.

Dieselbe Aufschwemmung wurde zehnfach, hundertfach und tausendfach verdünnt: von den so hergestellten Aufschwemmungen II, III und IV erhielten wieder je zwei Tiere 0·2 ccm durch Inhalation und durch Verfütterung. Außerdem wurde noch je ein Tier mit dem im Buchnerspray verbliebenen Rest, 7 ccm, von jeder Aufschwemmung gefüttert. Diese Tiere erhielten also 3.5, 0·35, 0·035 und 0·0035 grm, entsprechend 140 Millionen, 14 Millionen, 1·4 Millionen und 140000 Bazillen. Um möglichst sicher die tödliche Dosis zu erreichen, wurde noch je ein Tier mit 50 und 30 und zwei Tiere mit je 20 mg Tuberkelkultur gefüttert. Die Resultate sind in Tabelle I zusammengestellt.

Tabelle I. Inhalation.

Nr. des Tieres	Menge der versprayten Bazillen		Gestorben oder getötet nach Tagen	Sektionsbefund
	mg	Zahl		
1	0·1	4 000 000	getöt. 35	Lungen ganz durchsetzt mit gut hanfkorngroßen, meist verkästen Tuberkeln. Bronchialdrüsen über haselnußgroß, verkäst. Mesenterialdrüsen nicht geschwollen. In der Milz mikroskop. Tb. nachzuweisen.
1a	0·1	4 000 000	gest. 57	Schwere allgem. Tuberkulose der Lungen. Leber, Milz. Sämtliche Lymphdrüsen, auch die Mesenterialdrüsen, stark geschwollen, teilweise verkäst.
2	0·01	400 000	getöt. 55	In der Lunge etwa 20 hanfkorngroße, meist verkäste Tuberkel. Bronchialdrüsen über haselnußgroß, verkäst. Mesenterialdrüsen nicht geschwollen. In der Milz mikroskopisch Tb.
2a	0·01	400 000	„ 57	Schwere allgemeine Tuberkulose.
3	0·001	40 000	„ 35	In der Lunge 5 kleinerbsengroße Tuberkel. Übriger Befund wie bei 1 und 2.
3a	0·001	40 000	„ 57	In der Lunge 4 große und sehr viel kleine Tuberkel. Milz stark tuberkulos. Mesenterialdrüsen geschwollen.
4	0·0001	4 000	„ 35	Ohne pathologischen Befund.
4a	0·0001	4 000	„ 72	Ohne pathologischen Befund.

Es ergibt sich also, daß die versprayten Bazillenmengen bis zu 40000 = 0·001 mg herunter genügt hatten, eine Tuberkulose der Versuchstiere zu erzeugen. 4000 waren ohne Wirkung geblieben.

Tabelle II. Fütterung.

Nr. des Tieres	Menge der verfütterten Bazillen		Gestorben oder getötet nach Tagen	Sektionsbefund
	mg	Zahl		
5	0·1	4 000 000	getöt. 37	Ohne pathologischen Befund.
5a	0·1	4 000 000	„ 72	desgl.
6	0·01	400 000	„ 37	„
6a	0·01	400 000	„ 150	„
7	0·001	40 000	„ 37	„
7a	0·001	40 000	„ 150	„
8	0·0001	4 000	„ 37	„
8a	0·0001	4 000	„ 150	„
9	3·5	140 Mill.	gest. 76	Schwere allgemeine Tuberkulose.
10	0·35	14 „	getöt. 57	Ohne pathologischen Befund.
11	0·035	1·4 „	„ 57	desgl.
12	0·0035	140 000	„ 37	desgl.
16	20	800 Mill.	„ 65	Schwere allgemeine Tuberkulose. Lungen ganz mit Tuberkeln durchsetzt, sämtliche Drüsen stark geschwollen. Milz stark vergrößert und mit tuberkulösen Knoten durchsetzt.
15	20	800 „	„ 50	In der Lunge etwa 10 z. T. verkäste Tuberkel. In der Milz tuberkulöse Knoten, sämtliche Lymphdrüsen, besonders die Halsdrüsen stark geschwollen, eine Halsdrüse verkäst.
14	30	1200 „	„ 50	Befund wie bei 15
13	50	2000 „	„ 31	Hals-, Mesenterial- und Bronchialdrüsen stark geschwollen und verkäst, in der Lunge ein Tuberkel.

Bei den gefütterten Tieren beginnt die wirksame Dosis bei 3·5 ^{mg} = 140 Millionen Bazillen. Die kleineren Dosen haben trotz der zum Teil recht langen Beobachtungszeit nicht zur Infektion geführt.

Von den Einzelheiten der Sektionsergebnisse möchte ich hervorheben, daß der Lungenbefund bei den Inhalationstieren sich nicht wesentlich von dem der gefütterten unterschied. Dagegen besteht eine erhebliche Differenz in dem Verhalten der Lymphdrüsen der Bauchhöhle: während bei den Inhalationstieren diese erst nach längerer Zeit, viel später als die Lungen, Veränderungen zeigen, sind sie bei den Fütterungstieren regelmäßig stark vergrößert und zum Teil verkäst.

Es hat sich also auch bei diesen, so ungünstig wie möglich angeordneten Versuchen eine ganz erheblich größere Wirksamkeit der Inhalation herausgestellt; die kleinste wirksame Dosis war bei der Fütterung 3500mal so groß, wie bei der Inhalation. Dabei ist zu berück-



sichtigen, daß hier die wirksame Fütterungsdosis auffallend niedrig gefunden ist; es ist uns später niemals wieder gelungen, mit einer so kleinen einmaligen Dosis durch Verfütterung Infektion zu erzielen. In anderen, gleich zu besprechenden Versuchen wurde die kleinste wirksame Dosis zu 10 ^{mg} bestimmt.

Noch viel mehr zugunsten der Inhalation verschiebt sich aber das Verhältnis, wenn wir berücksichtigen, daß nur ein kleiner Teil der versprayten Bazillen wirklich in die Lunge der Versuchstiere gelangt sein kann, daß wir also, wie es ja im Plan der Versuche lag, einen sehr großen Fehler zugunsten der Fütterung gemacht haben. Wie groß dieser Fehler ist, davon können wir uns wenigstens eine annähernde Vorstellung durch folgende Überlegung machen. Die Verluste bei der Inhalation setzen sich aus folgenden Faktoren zusammen:

1. Die Versuche fanden im Freien an einem windigen Tage statt. Durch den Wind wird der aus dem Trichter kommende Luftstrom verdünnt, die Tiere atmen also nicht nur die Luft, die den Spray passiert hat, sondern auch Außenluft ein. Die Größe dieses Verlustes auch nur schätzungsweise anzugeben, ist unmöglich.

2. Ein Teil der inhalierten Bakterien bleibt in den oberen Atemwegen hängen und kommt nicht in die Lungen. Nach Findel beträgt diese Menge zwei Drittel der überhaupt aspirierten Bakterien.

3. Die von den Meerschweinchen in der Versuchszeit eingeatmete Luftmenge ist viel kleiner, als diejenige, die in derselben Zeit den Spray passiert. Diese letztere beträgt unter den geschilderten Versuchsbedingungen $60 \cdot 10 \cdot 175^{\text{ccm}} = 105$ Liter, das Atemvolum der Meerschweinchen etwa 3 Liter. Die Tiere können danach also $\frac{105}{3} = \frac{1}{35}$ der den Spray verlassenden Luftmenge und damit der in ihr enthaltenen Bakterien eingeatmet haben.

Unter Berücksichtigung dieser beiden Korrektionen wäre also die Verhältniszahl mit $3 \cdot 35 = 105$ zu multiplizieren, sie würde also $3500 \cdot 105 = 367\,500$ betragen. Dabei ist aber der Verlust durch den Wind, der sicher nicht unbeträchtlich ist, immer noch außer acht gelassen.

Es gelingt also auch mit dieser einfachen, ohne jede Schwierigkeit überall herzustellenden Versuchsanordnung, die gewaltige Überlegenheit des Inhalationsweges auf das schlagendste zu demonstrieren.

Tatsächlich haben auch bereits einige Untersucher[1] auf briefliche Mitteilung hin diese Versuchsanordnung nachgeprüft und sind im wesent-

[1] Z. B. Pfeiffer und Friedberger, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1907. Nr. 39. S. 1577. Die Angaben der Autoren, daß die Versuchsanordnung von Findel herrühre, beruht auf einem Mißverständnis.



lichen zu denselben Resultaten gekommen, wie ich. Auch Calmette[1] hat sich davon überzeugt, daß es auf diese Weise mit aller Sicherheit gelingt, mit wenigen Bazillen beim Meerschweinchen eine Inhalationstuberkulose hervorzurufen. Er wendet aber ein, daß bei dieser Anordnung keine natürliche Infektion zustande käme, daß die Tiere eines großen Teiles ihrer natürlichen Schutzmittel beraubt wären, und daß man auf die Art der Infektion des Menschen aus diesen Tierversuchen keine Schlüsse ziehen könne.

Was den ersten Einwand anlangt, so muß ich zu meinem Bedauern gestehen, daß er mir nicht ganz verständlich ist. Kann man überhaupt bei einem Tier, das, wie das Meerschweinchen, selten oder gar nicht spontan an Tuberkulose erkrankt, von natürlicher Infektion und natürlichen Schutzmitteln reden? und worin sollen diese natürlichen Schutzmittel gegen die Inhalation von Tuberkelbazillen bestehen? Atmen muß doch das Tier, und wenn es atmet, so gelangen auch die in der Luft enthaltenen, bazillenbeladenen Tröpfchen in die Lungen, und wenn sie hineingelangen, führen sie unfehlbar zur Entstehung der Tuberkulose. Daß das Meerschweinchen spontan nicht an Tuberkulose erkrankt, liegt nicht etwa an besonderen Schutzmitteln, sondern an der mangelnden Infektionsgelegenheit. Schafft man diese, bringt man etwa das Tier in die Nähe eines hustenden Phthisikers, so erkrankt es ebensogut spontan an Tuberkulose, wie hier in den künstlichen Versuchen.

Wenn aber Herr Calmette etwa meinen sollte, daß in meinen Versuchen ein besonders tiefes oder forziertes Atmen stattgefunden hätte, wodurch ein leichteres Hineingelangen der Tröpfchen in die Lungen begünstigt wäre, so muß ich das entschieden bestreiten. Die Tiere sitzen in ihrem Kasten vollständig ruhig und atmen in vollständig normaler Weise.

Weiter ist von Calmette gegen die Bedeutung dieser Versuche eingewendet worden, daß ein Organ zwar sehr empfänglich für Tuberkulose sein könne und trotzdem als Eingangspforte für die Infektion nicht in Betracht zu kommen brauche. Als Beispiel führt er an, daß sich bei Ziegen durch Injektion in die Brustdrüse eine schwere, rasch zum Tode führende Eutertuberkulose erzielen lasse, und daß trotzdem eine primäre Tuberkulose des Euters nicht vorkäme. Aber dieser Vergleich ist doch nicht zutreffend — ausschlaggebend ist doch auch hier wieder der Umstand, ob das betreffende Organ Gelegenheit hat, auf natürlichem Wege mit Tuberkelbazillen in Berührung zu kommen. Beim Ziegeneuter ist das allerdings nicht der Fall, aber zur Aufnahme in die Lunge des Menschen ist Gelegenheit genug vorhanden.

[1] *Verhandlungen der VI. Internationalen Tuberkulosekonferenz in Wien.* 1907.



II. Versuche an Ziegen.

Durch die eben geschilderte vereinfachte Methodik war die Möglichkeit gegeben, die vergleichenden Versuche auf beliebige andere Tiere auszudehnen, und zwar auch auf solche, bei denen wegen ihrer Größe der Inhalationsapparat nicht in Anwendung kommen konnte. Am wünschenswertesten erschien es zunächst, das Verhalten der Ziege gegenüber beiden Infektionsarten zu untersuchen, und zwar deshalb, weil der eifrigste Verfechter der Lehre von der intestinalen Infektion, dessen Arbeiten die meiste Beachtung gefunden haben und auf den sich auch v. Behring[1] beruft, Calmette, seine entscheidenden Versuche an Ziegen angestellt hat. Die erste Mitteilung von Calmette und Guérin kann als typisches Beispiel für den oben dargelegten Trugschluß gelten. In der ganzen Arbeit ist von der Inhalation überhaupt nicht die Rede; nur aus der Tatsache, daß es gelingt, bei Ziegen durch Fütterung eine Lungentuberkulose hervorzurufen, schließen die Verfasser, daß bei Menschen die Lungenschwindsucht vorwiegend intestinalen Ursprungs sei.

In den späteren Mitteilungen[2], in denen sie über Wiederholung der Versuche an Rindern berichten, fühlen die Verfasser allerdings selbst die Notwendigkeit, die Möglichkeit der Inhalation in Erwägung zu ziehen. Eigene Experimente haben sie aber auch hier nur an zwei Meerschweinchen und nur mit trockenen Tuberkelbazillen angestellt. Diese wurden 20 Minuten lang in einer dichten Staubwolke von pulverisierten Tuberkelbazillen gehalten und gleich darauf getötet. Trachea, Ösophagus und Lungen wurden auf weitere Tiere verimpft. Zwei mit dem Ösophagus geimpfte Tiere wurden beide tuberkulös, von zwei mit der Trachea geimpften nur eins und von vier mit Lungenstückchen geimpften nur zwei. Die Verfasser schließen aus diesen Versuchen, und zwar mit Recht, daß von eingeatmetem trockenem Staube nur ein sehr kleiner Teil wirklich in die Lungen gelangt. Wenn die Verfasser dann aber weiterhin sagen, daß kein Beweis dafür vorläge, daß diese wenigen, in die Lungen gelangten Bazillen eine Erkrankung hervorgerufen hätten, so kann dem mit derselben Berechtigung entgegengehalten werden, daß ebenso durch nichts bewiesen ist, daß eine Erkrankung nicht stattgefunden hätte. Es ist zu bedauern, daß die Verfasser keine eigentlichen Infektionsexperimente, insbesondere solche mit bazillenhaltigen Tröpfchen angestellt haben. Statt dessen zitieren sie nur die negativen Resultate anderer Forscher, die bei intra-

[1] v. Behring, *Beiträge zur experimentellen Therapie.* Hft. 11. S. 80a.

[2] Calmette et Guérin, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire etc. II. u. III. mémoire. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1906. S. 353 u. 609.



trachealer Injektion und bei trockener Verstäubung von Tuberkelbazillen keine Infektion der Lungen erzielen konnten. Die positiven Ergebnisse, die z. B. Nocard und Rossignol sowohl bei trockner, als bei feuchter Zerstäubung erhielten, sind nach den Verfassern nicht den in die Lunge gelangten, sondern den verschluckten Bazillen zuzuschreiben, und den Beweis für die Richtigkeit dieser Auffassung hielten sie für erbracht, als es ihnen gelang, durch Fütterung mit der Schlundsonde dieselben Lungenveränderungen in derselben Zeit hervorzurufen, wie sie Nocard und Rossignol durch Inhalation erzielt hatten.

Auch hier hätte eine quantitative Überlegung die Verfasser stutzig machen können. Sie haben zur Infektion der Tiere auf intestinalem Wege sehr große Dosen, bei Ziegen 200 mg, bei Rindern 250 mg gebraucht. Nun ist es doch in höchstem Grade unwahrscheinlich, daß bei Inhalationsexperimenten, und besonders bei der feuchten Verstäubung, solche gewaltigen Mengen in die Mundhöhle gelangt und verschluckt worden sind. Jedenfalls mußte versucht werden, ob nicht für die Infektion auf dem Luftwege viel kleinere Mengen ausreichen, und zwar so kleine Mengen, daß der unfreiwillig verschluckte Anteil auf keinen Fall zur Infektion vom Darme aus führen konnte.

Unter diesem Gesichtspunkte sind die folgenden Versuche an Ziegen angestellt. Der Plan der Versuche war derselbe, wie bei den Meerschweinchen; es sollten gleiche Mengen inhaliert und verfüttert werden. Bei der Abmessung der Fütterungsdosen sollte wieder die gesamte versprayte Menge als in die Lunge gelangt angesehen werden. Da aber von vornherein anzunehmen war, daß für die Fütterung sehr viel größere Dosen nötig sein würden, so habe ich, um an Tiermaterial zu sparen, nur einem Tierpaar wirklich gleiche Dosen gegeben und zwar 1 mg. Von da an bin ich bei der Inhalation mit den Dosen herunter, und zwar auf 0·1 und 0·01 mg, gegangen, bei der Fütterung hinauf, und zwar auf 5 und 25 mg. Tier 1 und 4, 2 und 5 und 3 und 6 waren von demselben Wurf, 1, 2, 4 und 5 vier Wochen, 3 und 6 drei Wochen alt. Die Anordnung bei der Inhalation war genau dieselbe wie bei den Meerschweinchen, die Fütterung geschah mit der Flasche und zwar war die Tuberkelbazillenaufschwemmung mit etwa 50 ccm Milch vermischt. Die Fütterung machte keine Schwierigkeiten, die Tiere tranken die Milch willig aus, nur bei Nr. 5 gingen einige Kubikzentimeter verloren. Die benutzte Kultur, Typus bovinus, war 8 Wochen alt, aber in den letzten 14 Tagen noch kräftig gewachsen.

Die Versuche fanden am 24. April 1907 statt, am 31. Mai, also 37 Tage später, wurde das Tier Nr. 1, welches 1 mg inhaliert hatte, getötet. Bei der Sektion zeigten sich die Lungen vollständig durchsetzt von kleinen,



etwa hanfkorngroßen Tuberkeln, die zum Teil, besonders in den Oberlappen, konfluierten; einige von ihnen zeigten im Zentrum schon deutliche Verkäsung. Alle übrigen Organe waren vollständig normal. Von Lymphdrüsen waren die Bronchialdrüsen stark geschwollen, taubeneigroß, aber nicht verkäst. Die Kinn- und Halsdrüsen waren bohnengroß, Portaldrüse haselnußgroß, die Mesenterialdrüsen haselnuß- bis taubeneigroß.

Am 19. Juni, also nach 56 Tagen wurden die beiden anderen Inhalationstiere, welche 0·1 und 0·01 ^{mg} erhalten hatten, getötet, ebenso das Tier 6, das mit 25 ^{mg} gefüttert war. Um über die normale Größe der Lymphdrüsen Aufschluß zu erhalten, wurde gleichzeitig ein gesundes Tier, das nie mit Tuberkelbazillen in Berührung gekommen war, getötet. Die beiden Inhalationstiere boten annähernd denselben Befund; bei beiden waren die Lungen mit gut kirschkerngroßen, zum größten Teil verkästen Tuberkeln durchsetzt. Bei Nr. 2 waren die Tuberkel zahlreicher als bei Nr. 3. Die Bronchialdrüsen waren bei beiden etwa walnußgroß und zeigten im Innern verkalkte Stellen, die Halsdrüsen hatten die Größe einer Bohne. Die Mesenterialdrüsen waren gegen die des normalen Tieres etwas vergrößert, zeigten aber keinen pathologischen Befund. Alle übrigen Organe waren vollständig normal.

Das gefütterte Tier, Nr. 6, zeigte an keinem Organ — mit der einzigen unten erwähnten Ausnahme — einen pathologischen Befund. Von den Bronchialdrüsen hatte eine die Größe einer Bohne, alle übrigen waren klein. Die Mesenterialdrüsen waren aber entschieden vergrößert und besaßen in der äußeren Schicht eine Anzahl verkalkter Stellen. Deutliche Tuberkel konnten aber makroskopisch nicht nachgewiesen werden. Die größte von ihnen bildete einen Strang von 5 ^{cm} Länge und $1^1/_2$ ^{cm} Durchmesser. Hals- und Kinndrüsen erbsen- bis bohnengroß, Portaldrüse haselnußgroß. Die mikroskopische Untersuchung der Mesenterialdrüsen ergab das Vorhandensein zahlreicher Tuberkel mit verkästem, meistens auch verkalktem Zentrum. An der Peripherie fanden sich zahlreiche Riesenzellen mit zerfallenden schwach gefärbten Tuberkelbazillen. Wohl erhaltene, gut gefärbte Tuberkelbazillen konnten trotz eifrigen Suchens nicht aufgefunden werden.

Das zweite Fütterungstier, Nr. 5, welches 5 ^{mg} erhalten hatte, wurde am 6. August, also nach 104 Tagen getötet. Der Befund war ganz ähnlich, wie bei Nr. 6. In keinem Organ konnte irgend ein pathologischer Befund konstatiert werden. Nur die Mesenterialdrüsen waren ebenfalls vergrößert, die größte bildete wieder einen Strang von 5 ^{cm} Länge und von 2 ^{cm} Durchmesser, die kleinsten waren haselnußgroß. Auch diesmal fanden sich wieder verkalkte Stellen, aber nur ganz vereinzelt, keine deutlichen Tuberkel. Die mikroskopische Untersuchung ergab, außer einer starken



Schwellung der Lymphfollikel, keine pathologischen Veränderungen. Die bei der Sektion konstatierten vereinzelten verkalkten Stellen konnten nicht wieder aufgefunden werden.

Das dritte Fütterungstier, Nr. 4, ist noch am Leben, hat sich ganz normal entwickelt und erfreut sich des besten Wohlbefindens.

Was zunächst mit absoluter Sicherheit aus diesen Ziegenversuchen hervorgeht, ist, daß auch hier, ebenso wie bei den Meerschweinchen, nicht davon die Rede sein kann, daß die beobachtete Tuberkulose der Lungen vom Darm aus durch verschluckte Bazillen entstanden ist. Eine Erkrankung der Lungen durch Fütterung wurde in diesen Versuchen überhaupt nicht erzielt, selbst nicht durch das 2500fache der Dosis, die bei der Inhalation noch sicher zur Infektion geführt hat. Allerdings haben sich in den Mesenterialdrüsen, bei beiden Fütterungstieren Veränderungen gefunden, die bei Nr. 6 sicher, bei Nr. 5 mit großer Wahrscheinlichkeit auf tuberkulöser Infektion beruhen; es ist aber keineswegs sicher, ja nicht einmal wahrscheinlich, daß von hier aus bei längerer Lebensdauer der Tiere die Infektion weiter gegangen wäre und zu einer allgemeinen Tuberkulose geführt hätte. Dagegen spricht schon der Umstand, daß der Prozeß in den 48 Tagen, welche zwischen der Tötung des ersten und zweiten Fütterungstieres lagen, keine Fortschritte gemacht hat. Im Gegenteil, der mikroskopische Befund läßt schon bei dem ersten Tiere darauf schließen, daß die in die Drüsen gelangten Tuberkelbazillen bereits abgetötet waren. Aber selbst, wenn man annehmen wollte, daß sogar die 5^{mg} zur Infektion des Tieres geführt hätten, würde sich immer noch eine gewaltige Überlegenheit der Inhalation ergeben. Die zur Infektion erforderliche Fütterungsdosis würde auch dann noch 500mal so groß sein, wie die bei der Inhalation überhaupt versprayte niedrigste Menge.

In Wirklichkeit liegt die kleinste Dosis für die Inhalation natürlich noch viel niedriger; die unterste Grenze wurde überhaupt nicht erreicht, und von der versprayten Menge von 0·01^{mg} konnte, wie oben bei den Meerschweinchenversuchen dargelegt ist, nur ein Bruchteil wirklich in die Lungen gelangen.

III. Fütterung von Meerschweinchen mit wiederholten kleinen Dosen.

In den eben geschilderten Versuchen wurden absichtlich für die Fütterung nur einmalige Gaben verwandt, da es ja darauf ankam, direkte Vergleichszahlen zwischen den beiden Infektionswegen zu erhalten, und da vor allen Dingen auch der Nachweis geführt werden sollte, daß die bei der Inhalation verschluckten Bazillen nicht zur Infektion vom Darm aus führen konnten.



Nun ist aber von verschiedenen Seiten, und mit besonderem Nachdruck in letzter Zeit von **Calmette** und **Guérin**, betont worden, daß die Wirksamkeit der intestinalen Einverleibung durch mehrmalige Wiederholung der Dosen ganz außerordentlich gesteigert wird. Die Ausführungen der Verfasser gipfeln in dem Satze, daß eine einmalige intestinale Infektion mit mäßigen Bazillenmengen nach ungefähr drei Monaten heilen kann und dann — nach einer neueren Mitteilung[1] — zur Immunität führt, daß dagegen eine zwei- oder mehrmalige Einverleibung derselben Dosis, wenn sie innerhalb einiger Tage oder Wochen stattfindet, immer zu einer schweren Allgemeininfektion führt.

Diese Angaben beziehen sich nur auf die mehrmalige Wiederholung derselben, für sich allein unzureichenden Dosis. Nun liegt aber doch auch sicher die Möglichkeit vor, mit einer einmaligen Gabe, wenn sie nur groß genug ist, tödliche Infektion zu erzielen. Es entsteht also noch die Frage, ob eine bei einmaliger Gabe unzureichende Dosis wirksam werden kann, nicht nur dadurch, daß man sie wiederholt, sondern auch dadurch, daß man sie auf mehrere Dosen verteilt, mit anderen Worten, ob der untere Grenzwert für die tödliche Infektion sich ändert, je nachdem, ob man die Menge auf einmal gibt, oder auf mehrere Gaben verteilt. Diese Frage, die von **Calmette** und **Guérin** nicht aufgestellt ist, schien mir für den Vergleich mit dem Inhalationsweg die wichtigste zu sein, da es ja möglich war, daß durch die Verteilung der Gesamtmenge auf mehrere kleine Dosen eine Verschiebung des Verhältnisses zugunsten der Verfütterung eintreten würde. Allerdings mußte dann auch mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß auch die Inhalation bei mehrmaliger Einverleibung kleiner Dosen an Wirkung gewönne.

Diese letztere Frage habe ich zuerst experimentell zu prüfen versucht, die Versuche sind aber daran gescheitert, daß es mir nicht geglückt ist, mit der Einzeldosis unter der wirksamen Größe zu bleiben. Ich habe in Anbetracht der **Findel**schen Ergebnisse, der zur Infektion 20 bis 62 Bazillen für nötig erachtet, Einzeldosen von 3 bis 10 Bazillen und als geringste Gesamtdosis 3 × 3 Bazillen verwandt; sämtliche Tiere, auch die mit 3 × 3 Bazillen, wurden tuberkulös, wenn sie auch nur wenige, manchmal sogar nur einen Tuberkel aufwiesen. Ich habe also die wirksame Dosis noch niedriger gefunden als **Findel**, was vielleicht einer größeren Virulenz der von mir benutzten Kultur zuzuschreiben ist. Offen-

[1] **Calmette** et **Guérin**, Contribution à l'étude de la vaccination des bovidés contre la tuberculose par les voies digestives. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1907. T. XXI. S. 525.



bar ist das Meerschweinchen für diese Versuche viel zu empfindlich; wahrscheinlich genügt eben ein einziger, an eine geeignete Stelle der Lunge gelangter Bacillus, um einen Tuberkel zu erzeugen. Vielleicht läßt sich durch Versuche an dem viel weniger empfindlichen Kaninchen, das in dieser Hinsicht wohl dem Menschen näher steht, die Frage eher zur Entscheidung bringen.

Sehr gut dagegen eignet sich das Meerschweinchen, um die Wirkung wiederholter kleiner Dosen bei der Verfütterung zu studieren. Um zunächst die sicher wirksame Einzeldosis zu ermitteln, wurde eine Reihe von 20 Meerschweinchen mit einmaligen Gaben von 0·5 bis 10 ^{mg} gefüttert. Die Fütterung dieser Tiere hat freundlichst Herr Dr. Alexander übernommen. Es ergab sich, (s. Tabelle III), daß sämtliche Tiere, die weniger als 10 ^{mg} erhalten hatten, gesund blieben, während 10 ^{mg} in allen Fällen zur Infektion genügten. Man muß also annehmen, daß die wirksame einmalige Dosis zwischen 5 und 10 ^{mg} gelegen ist.

Diese Dosis ist erheblich niedriger, als sie von Uffenheimer[1] gefunden wurde, der für erwachsene Meerschweinchen Mengen von ca. 150 ^{mg} für erforderlich hält. Wahrscheinlich beruht der Unterschied aber nur darauf, daß Uffenheimer bei erwachsenen Tieren überhaupt keine geringeren Mengen als 150 ^{gm} angewandt hat, und nur aus dem langsamen Verlauf der Krankheit den Schluß zieht, daß diese Dosis der Minimaldosis nahe käme. Natürlich könnten auch Virulenzunterschiede hierbei eine Rolle spielen.

Noch viel niedriger als ich, hat Orth[2] die wirksame Dosis gefunden, der bei Injektion in das Rektum mit 0·1 ^{mg} in Milch verriebener Bazillen sichere Infektion erzielen honnte. Hier ist zweifellos das Vehikel von großem Einfluß gewesen, da Orth selbst angibt, daß bei Aufschwemmung in physiologischer Kochsalzlösung mit dieser Dosis keine sichere Wirkung erzielt wurde. Wie weit auch die Art der Applikation mitgewirkt hat, ist ohne eingehendere Versuche nicht zu entscheiden.[3]

In meinen Versuchen ist die Verabreichung der Bazillen durchweg in der früher geschilderten Weise durch Vermischung der im Achatmörser sorgfältig verriebenen, in Wasser aufgeschwemmten Kultur mit Mohrrübenbrei geschehen. Ich habe absichtlich diesen Modus der Verab-

[1] Uffenheimer, *Archiv für Hygiene.* 1906. Bd. LV. S. 1.

[2] *Verhandlungen der VI. Internationalen Tuberkulosekonferenz in Wien.*

[3] Während der Korrektur erhalte ich Kenntnis von einer unter Kolles Leitung angefertigten Arbeit von Laffert (*Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.* Hft. 1, Jena 1908). Die Arbeit kommt sowohl bezüglich der Fütterungs- wie auch der Inhalationsdosis fast genau zu demselben Resultat wie ich.



reichung gewählt, hauptsächlich, weil er gegenüber der — vielleicht wirksameren — Darreichung in Milch wenigstens bei erwachsenen Meerschweinchen entschieden den natürlicheren Weg der Infektion darstellt. Die Verabreichung in Milch hätte ferner die Anwendung der Schlundsonde nötig gemacht, da die Meerschweinchen nur sehr schwer dazu zu bringen sind, freiwillig Milch zu saufen. Die Anwendung der Schlundsonde glaubte ich aber vermeiden zu sollen, in der — vielleicht etwas übertriebenen — Furcht, daß dabei durch Aspiration eine direkte Infektion der Lunge eintreten könnte. Die Orthsche Methode der rektalen Injektion, durch welche sich dieses zweite Bedenken hätte beseitigen lassen, war mir damals noch nicht bekannt.

Die wiederholte Fütterung, deren Ausführung Herr Dr. W. Kohn übernommen hatte, konnte an 17 Tieren durchgeführt werden. Der Versuch war ursprünglich in größerer Ausdehnung angelegt, leider aber fielen noch vor Beendigung der Fütterung eine Anzahl der Tiere einer Seuche zum Opfer. Die Fütterung geschah, wenn nicht äußere Umstände es verhinderten, täglich, die Einzeldosen betrugen 0·02 bis 1·0 mg. Diese Dosen wurden 5- bis 72 mal wiederholt. Die Gesamtdosen betrugen 1·02 bis 20 mg.

Die Resultate der Versuche zeigt Tabelle IV.

Es hatten also 10 mg, auf 10 Dosen von 1 mg verteilt, ebenso wie die Einzeldosis von 10 mg zur Infektion genügt, während 10 Einzeldosen von 0·5 mg ebenso wie die einmalige Gabe von 5·0 mg wirkungslos blieben. Hier hatte es also noch keinen Unterschied gemacht, ob die Dosen auf einmal, oder auf Einzelgaben verteilt, gegeben wurden. Sobald aber die Anzahl der Einzeldosen steigt, zeigt sich eine beträchtliche Erhöhung der Wirkung: 20 mal 0·2 mg führten schon zur Infektion, 30 mal 0·2 blieben allerdings wieder wirkungslos, aber mit 57 mal 0·1, 63 mal 0·1 und 72 mal 0·1 wurde wieder sichere Infektion erreicht. Ja sogar die geringe Gesamtdosis von 1·02 mg, auf 51 Einzeldosen von 0·02 mg verteilt, hatte — wenigstens bei zweien von vier Tieren — eine Infektion zur Folge. Es scheint also, als ob innerhalb gewisser Grenzen weniger die Größe der Einzeldose, als der Zeitraum, während dessen die Fütterung fortgesetzt wird, den Ausschlag gibt.

Der untere Grenzwert wurde in diesen Versuchen nicht ganz erreicht, es ist demnach nicht unmöglich, daß auch noch kleinere Einzeldosen als 0·02 mg, wenn sie genügend lange Zeit gegeben werden, oder noch kleinere Gesamtdosen als 1 mg, wenn sie auf genügend lange Zeit verteilt werden, zur Infektion führen können. Daß allerdings der Grenzwert sehr viel tiefer liegt, ist nicht anzunehmen, da schon bei diesen Dosen die Wirkung nur bei der Hälfte der Tiere und nur sehr langsam eintrat.



Tabelle III. Fütterung.

Nr. des Tieres	Dosis mg	Getötet oder gestorben nach Tagen	Sektionsbefund
457	0·5	gest. 73	Pneumokokkensepsis. Keine Tuberkulose.
458	0·5	getöt. 158	Ohne pathologischen Befund.
459	0·5	„ 158	desgl.
460	0·5	„ 158	„
461	0·5	„ 158	„
402	1·0	gest. 1	„
401	1·0	getöt. 76	„
403	1·0	„ 172	„
404	1·0	„ 172	„
405	1·0	„ 172	„
452	5·0	gest. 20	Pneumokokkensepsis. Keine Tuberkulose.
453	5·0	getöt. 36	Ohne pathologischen Befund.
454	5·0	„ 52	desgl.
455	5·0	„ 67	„
456	5·0	„ 103	„
406	10·0	gest. 20	Hals- und Mesenterialdrüsen etwas geschwollen, sonst ohne pathologischen Befund.
407	10·0	getöt. 30	Mesenterialdrüsen geschwollen, erbsengroß. Mikroskopisch Tuberkelbazillen nachzuweisen.
408	10·0	„ 46	Mesenterial- und Halsdrüsen kirschkerngroß. Mikroskopisch Tuberkelbazillen nachzuweisen.
409	10·0	„ 62	Vereinzelte, teils verkäste Tuberkel in der Lunge. Milz stark vergrößert, von tuberkulösen Knoten durchsetzt. Sämtliche Lymphdrüsen, auch die Bronchialdrüsen, stark geschwollen.
410	10·0	„ 123	Schwere allgemeine Tuberkulose der Lungen, Milz, Leber. Sämtliche Lymphdrüsen geschwollen. Portaldrüse haselnußgroß, verkäst und verkalkt. Bronchialdrüsen verkäst.

Diese somit nachgewiesene Erhöhung der Wirksamkeit durch Verteilung auf kleine Einzelgaben ist in mehrfacher Hinsicht von Interesse. Am wenigsten Bedeutung möchte ich dem Umstand beilegen, daß dadurch eine geringe Verschiebung des zahlenmäßigen Verhältnisses der Wirksamkeit von Fütterung und Inhalation zugunsten der Fütterung eintritt. Denn wenn man sich vorstellt, welche Riesenmenge auch noch die kleinste Einzelgabe, $0 \cdot 02^{\mathrm{mg}} = 800000$ Bazillen, die 50 mal wiederholt werden mußte, um wirksam zu werden, gegenüber der kleinsten Inhalationsdosis (nach meinen Versuchen 9 Bazillen), die bei einmaliger Anwendung zur Infektion führt, bedeutet, so bleibt immer noch eine ganz ungeheuere Überlegenheit des Inhalationsweges bestehen.

Beachtenswerter dagegen erscheint es, daß diese gewissermaßen kumulative Wirkung kleiner Einzelgaben für die Entstehung der mensch-



lichen Tuberkulose, soweit überhaupt aus den Tierexperimenten Schlüsse zulässig sind, insofern von Bedeutung werden kann, als man gerade beim Menschen annehmen muß, daß die Aufnahme von Tuberkelbazillen in den Darm öfter hintereinander erfolgt. Allerdings wird man dem entgegenhalten können, daß auch die Aufnahme durch Inhalation sich oft wiederholt, und daß es keineswegs ausgeschlossen ist, daß auch hier eine ähnliche Erhöhung der Wirkung durch die Wiederholung stattfindet.

IV. Versuche mit Ausschluß des Nasenrachenraumes.

Durch die im vorhergehenden geschilderten vergleichenden Versuche ist der Beweis erbracht, daß bei richtig angestellten Inhalationsexperimenten der erzielte Erfolg nicht den unabsichtlich verfütterten Bazillen zuzuschreiben ist. Es wäre nun aber noch der Einwand möglich, daß die Bazillen zwar nicht durch den unteren Teil des Verdauungstraktus aufgenommen werden, wohl aber durch den oberen Teil, daß sie „durch die Schleimhaut des Nasenrachenringes hindurch in die Lymphgefäße des Halses und von da aus in den Thoraxraum und in die Lungen gelangen" (v. Behring).[1] Daß beim Menschen auf diesem Wege eine Infektion der Lungen wirklich stattfindet, läßt sich kaum noch behaupten, seit durch die genauen anatomischen Untersuchungen von Beitzke[2] und von Most[3, 4] nachgewiesen ist, daß ein direkter Zusammenhang zwischen den Lymphbahnen des Rachens einerseits, und der Pleurakuppe und den tracheobronchialen Drüsen andererseits nicht besteht. Eine Infektion der Lunge vom Rachen aus könnte beim Menschen also nur auf dem Blutwege, nicht direkt stattfinden.

Auch bei Tieren ist es in hohem Grade unwahrscheinlich, daß eine solche direkte Infektion auf dem Lymphwege stattfindet. Bei Kälbern und Hunden hat Findel durch vorherige Tracheotomie und Verheilung der Tracheotomiewunde jede Aufnahme in die Lymphbahnen ausgeschlossen und trotzdem innerhalb kürzester Zeit eine schwere Infektion der Lungen erzielt. Bei Meerschweinchen und Kaninchen ist nach den Beitzkeschen[5] und den Mostschen anatomischen Untersuchungen ein solcher direkter Infektionsweg ebenfalls nicht wahrscheinlich.

---

[1] v. Behring, Beitrag zur Lehre von den Infektionswegen der Tuberkulose. *Tuberkulosis.* 1907. Bd. VI. S. 423.

[2] Beitzke, Über den Weg der Tuberkelbazillen von der Mund- und Rachenhöhle zu den Lungen. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1907. S. 975. — Virchows *Archiv.* Bd. CLXXXIV. S. 1.

[3] Most, *Verhandlungen der VI. Internation. Tuberkulosekonferenz in Wien.*

[4] Die Infektionswege der Tuberkulose. *Berliner klin. Wochenschr.* 1908. Nr. 8.

[5] Beitzke, Über den Verlauf der Impftuberkulose beim Meerschweinchen. *Ebenda.* 1907. Nr. 2. S. 31.



Tabelle IV. Fütterung mit wiederholten kleinen Dosen.

Nr. des Tieres	Einzeldosis mg	Zahl der Einzeldos.	Gesamtdosis mg	Getötet Tage nach Beginn der Fütterung	Getötet Tage nach Aufhören der Fütterung	Sektionsbefund
632	1·0	20	20·0	86	66	Vereinzelte Tuberkel in Lunge und Milz. Bronchialdrüsen haselnußgroß, ebenso die Mesenterialdrüsen, nicht verkäst.
633	1·0	10	10·0	87	77	Lungen normal, Bronchialdr. kirschkerngr. In der Milz 1 tuberkulöser Knoten. Mesenterialdrüsen bis haselnußgr., verkäst.
630	0·5	21	10·5	150	129	Schwere Tuberkulose der Lungen, Milz u. Leber. Sämtliche Lymphdr. geschwollen, teils verkäst und verkalkt.
631	0·5	10	5·0	87	77	Kein pathologischer Befund.
610	0·2	72	14·4	117	45	Schwere allgemeine Tuberkulose, auch der Leber. Schwellung sämtlicher Lymphdr. Mesenterial- u. Bronchialdrüsen verkäst.
609	0·2	53	10·6	119	66	Tuberkulose der Lungen u. Milz. Leber normal. Mesenterialdrüsen über haselnußgroß. Bronchialdrüsen haselnußgroß, mit verkalkten Stellen.
608	0·2	30	6·0	119	89	Ohne pathologischen Befund.
607	0·2	20	4·0	119	99	Etwa 30 Tuberkel in der Lunge. In der Milz große Knoten. Mesenterialdrüsen sehr groß. Bronchialdr. haselnußgroß, verkäst.
606	0·2	5	1·0	112	107	Ohne pathologischen Befund.
603	0·1	72	7·2	117	45	Schwere allgem. Tuberkulose, auch d. Leber. Bronchialdrüsen geschwollen, nicht verkäst. Portaldrüse besonders groß, verkäst.
604	0·1	72	7·2	173	98	Tuberkel in Lungen u. Milz, Leber normal. Mesenterialdrüsen erbsengroß. Portaldrüse gut haselnußgroß, ebenso die Bronchialdr.
605	0·1	63	6·3	108	45	In der Lunge zahlr., nicht verkäste Tuberkel, in der Milz ein Knoten. Bronchialdr. kirschkerngroß, einzelne Mesenterialdr. gut haselnußgroß, Portaldrüse kirschkerngroß.
601	0·1	57	5·7	102	45	In der Lunge etwa 20 Tuberkel, einige verkäst. Bronchialdr. klein, wallnußgroß, verkäst. Mesenterialdr. erbsengroß. Portaldrüse reichlich haselnußgroß, verkäst.
626	0·02	51	1·02	96	45	Lungen normal. Milz geschwollen, aber keine Tuberkel sichtbar. Mesenterial- u. Bronchialdrüsen vergrößert. In der Milz mikroskopisch Tb. nachzuweisen.
627	0·02	51	1·02	151	99	Milz etwas vergrößert, Follikel geschwoll. Lymphdr. wenig oder gar nicht vergröß. Mikroskopisch keine Tb. nachzuweisen.
629	0·02	51	1·02	269	217	In der Lunge etwa 20 große Tuberkel. Bronchialdr. reichl. haselnußgr., nicht verkäst. Milz stark vergröß., ganz v. tuberkul. Knoten durchsetzt. Mesenterialdr. wenig vergr. Portaldr. haselnußgr., nicht verkäst.
628	0·02	51	1·02	313	261	Ohne pathologischen Befund.



Immerhin habe ich es für der Mühe wert gehalten, beim Meerschweinchen einen Versuch zur experimentellen Prüfung der Frage zu machen. Ich bin von der Überlegung ausgegangen, daß, wenn bei der Entstehung der Lungentuberkulose die Lymphbahnen des Rachens ausschließlich oder vorwiegend beteiligt sind, sich Unterschiede ergeben müssen, je nachdem man durch Verstopfung der Nasenlöcher den Inhalationsstrom vom Nasenrachenraum ausschließt oder nicht. Allerdings findet ja auch bei verstopfter Nase keine vollständige Ausschaltung des Rachens statt und die Gaumentonsillen kommen auch dann mit den inhalierten Tröpfchen in Berührung. Wenn man aber mit der Bazillendosis nicht viel über die gerade wirksame Menge hinausgeht, müssen sich jedenfalls schon bei der teilweisen Ausschaltung der Rachenlymphbahnen Unterschiede ergeben unter der Voraussetzung, daß überhaupt die Aufnahme in die Lymphbahnen für die Entstehung der Lungentuberkulose in Betracht kommt.

Die Versuche wurden mit Hilfe des von mir für die Findelschen Versuche konstruierten Inhalationsturmes angestellt, und zwar so, daß immer gleichzeitig ein Meerschweinchen mit offenen und eins mit verstopften Nasenlöchern an derselben Stelle des Apparates atmeten. Die Verstopfung der Nasenlöcher geschah durch Wattepfröpfchen, die noch mit Kollodium überzogen wurden.

Nach den Findelschen Erfahrungen — meine eigenen vorher berichteten Versuche waren noch nicht abgeschlossen — konnte man annehmen, daß etwa 25 bis 50 Bazillen zur Infektion ausreichen würden. Es wurden deshalb je zwei Tiere mit Dosen von 25, 50 und 100 Bazillen behandelt. Die Resultate sind in Tabelle V zusammengestellt. Danach ist also die Ausschaltung des Nasenrachenraumes für die Wirkung kleiner inhalierter Dosen gleichgültig: sämtliche Tiere sind, wie zu erwarten war, tuberkulös geworden. Daß die Anzahl der entwickelten Tuberkel bei der niedrigsten Dosis bei den beiden Tieren differiert, kann bei dieser, an der Grenze der Wirksamkeit liegenden Dosis nicht überraschen.

Auch der Sektionsbefund spricht entschieden gegen eine Aufnahme der Bazillen durch die Halslymphbahnen. Die Drüsen des Halses waren wenig oder gar nicht vergrößert, während die Bronchialdrüsen schon deutliche Veränderungen zeigten, ein Befund, der auch von Findel und ebenso in meinen vorhin erwähnten Inhalationsexperimenten erhoben wurde.

Um im Gegensatz dazu das Verhalten der regionären Lymphdrüsen bei direkter Infektion der Mund- und Rachenschleimhaut zu studieren, habe ich noch einigen Tieren kleine Mengen, 1000 bis 10000 Bazillen, in die Mundschleimhaut in die Nähe des Kiefergelenks injiziert. Leider

Tabelle V.

Inhalation mit offenen und verstopften Nasenlöchern.

Nr. des Tieres	Bazillenmenge	Nasenlöcher	Getötet nach Tagen	Sektionsbefund
55	100	verstopft	28	Etwa 15, zum größten Teil verkäste Tuberkel in der Lunge. Bronchialdrüsen klein haselnußgroß, verkäst. Portaldrüse erbsengroß. Halsdr. nicht geschwollen.
56	100	offen	28	Derselbe Befund.
53	50	verstopft	28	Etwa 6 verkäste Tuberkel in der Lunge. Bronchialdrüsen klein haselnußgroß. Die übrigen Drüsen nicht geschwollen.
54	50	offen	28	Etwa 7 verkäste Tuberkel in der Lunge. Drüsen wie bei 53.
51	25	verstopft	28	6 verkäste Tuberkel in der Lunge. Bronchialdrüsen reichlich erbsengroß Die anderen Drüsen normal.
52	25	offen	28	Ein verkäster Tuberkel in der Lunge. Bronchialdrüsen erbsengroß. Die anderen Drüsen normal.

Tabelle VI.

Injektion in die Mundschleimhaut.

Nr. des Tieres	Bazillenmenge	Getötet nach Tagen	Sektionsbefund.
624	10 000	46	In der Lunge 10 bis 20 kleine Tuberkel. Milz ganz von tuberkulösen Knoten durchsetzt. Rechte Kinndrüse bohnen-, linke erbsengroß. Halsdrüse auf beiden Seiten bohnengroß. Bronchialdrüsen kirschkerngroß. Mehrere Mesenterialdrüsen geschwollen.
625	10 000	46	Lunge und Milz wie bei 624. Rechte Kinndrüse bohnengroß, verkäst, linke hanfkorngroß. Halsdrüse auf beiden Seiten bohnengroß. Bronchialdrüse kirschkerngroß.
616	10 000	62	In der Lunge ein Tuberkel. In der Milz zahlreiche tuberkulöse Knoten. Kinn- und Halsdrüsen wenig geschwollen. Bronchialdrüsen reichlich kirschkerngroß. Mesenterialdrüsen bis kirschkerngroß.
617	1 000	62	Kinn- u. Halsdrüsen auf beiden Seiten geschwollen. Sonst kein pathologischer Befund.

starb die Mehrzahl dieser Tiere schon nach kurzer Zeit an der vorhin bereits erwähnten Seuche, so daß nur vier verwertbare Tiere übrig blieben (siehe Tabelle VI). Der Sektionsbefund ist hier ein ganz anderer, man könnte sagen der umgekehrte, wie bei den Inhalationstieren. In allen Fällen sind die Halsdrüsen mehr oder weniger stark geschwollen, während die Bronchialdrüsen kaum eine Schwellung zeigten. Das spricht entschieden dagegen, daß die Lungen auf dem Lymphwege infiziert wurden. Wahrscheinlich ist bei diesen Versuchen die Verbreitung der Bazillen hauptsächlich auf dem Blutwege vor sich gegangen, wofür auch das frühzeitige Ergriffenwerden der Milz spricht.

Zusammenfassung.

Es hat sich also ergeben, daß bei allen Tieren, bei denen durch Fütterung die Erzeugung einer Tuberkulose gelingt, die Infektion auf dem Inhalationswege sich rascher, sicherer und mit viel kleineren Dosen erreichen läßt. Der Erfolg ist wirklich den in die Lunge gelangten, nicht etwa den verschluckten oder von den Lymphbahnen des Rachens aufgenommenen Bazillen zuzuschreiben. Man wird nicht fehl gehen in der Annahme, daß dieses Gesetz für alle Tierarten gültig ist, und daß auch der Mensch keine Ausnahme davon macht. Wenn also aus den bisherigen Tierexperimenten überhaupt ein Schluß auf das Verhalten der Infektionswege beim Menschen gezogen werden darf, so ist es gerade der umgekehrte, den Calmette und seine Mitarbeiter gezogen haben. Alle Tierexperimente sprechen für die höhere Bedeutung des Inhalationsweges.

Damit ist aber nur die Gangbarkeit des Weges erwiesen; über die Häufigkeit, mit der er beim Menschen wirklich begangen wird, sagen diese Experimente nichts aus. Um diese Frage zu entscheiden, dazu gehören, wie Flügge zuerst mit aller Klarheit hervorgehoben hat, andere Überlegungen, welche die Gelegenheit zur Infektion auf den einzelnen Wegen zum Gegenstand haben.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Das Verhalten des Kaninchens gegenüber den verschiedenen Infektionswegen bei Tuberkulose und gegenüber den verschiedenen Typen des Tuberkelbacillus.

Von

Dr. med. **Joh. Alexander,**
Assistenten des Instituts.

Findel und Reichenbach haben in ihren vorstehenden Arbeiten eine gewaltige Überlegenheit des Inhalationsweges gegenüber der intestinalen Einverleibung von tuberkulösem Virus nachgewiesen.

Diese Versuche ergaben das gleiche Resultat bei Meerschweinchen, Ziegen und Hunden. Da wir darauf angewiesen sind, das Verhalten des Menschen aus dem Verhalten von Versuchstieren abzuleiten, so ist es wünschenswert, die Experimente über die Entstehungsweise der Tuberkulose an möglichst verschiedenen Arten von Versuchstieren durchzuführen. Das Meerschweinchen ist anscheinend am empfänglichsten gegen den Tuberkelbacillus und zwar so sehr gegen beide Typen, daß eine höhere Empfänglichkeit gegenüber dem Typus bovinus kaum in stärkerem Maße hervortreten kann. Ziegen und Hunde sind dagegen nur für den Typus bovinus empfänglich, für den Typus humanus nahezu unempfänglich. Eine Tierspezies, die gerade so oder ähnlich wie der Mensch für den Typus humanus empfänglicher ist, als für den Typus bovinus, dürfen wir schwerlich zu finden hoffen. Wohl aber haben wir im Kaninchen eine Spezies, bei welcher beide Typen leicht haften, zwar nicht so außergewöhnlich leicht, wie beim Meerschweinchen, aber doch so, daß vom Typus bovinus sehr kleine Dosen und leichteste Infektionen genügen,



während der Typus humanus erheblich schwächer wirkt. Vielleicht entfernt sich gerade diese geringere Empfänglichkeit des Kaninchens für den Typus humanus von der des Menschen nicht weiter, als die unleugbar übergroße Empfänglichkeit des Meerschweinchens; und daher scheint eine quantitative Vergleichung der beiden Typen von Tuberkelbazillen für jeden einzelnen Infektionsweg am Kaninchen entschieden von Interesse zu sein.

In dieser Richtung sind früher bereits zahlreiche Versuche angestellt. In neuester Zeit hat namentlich Oehlecker[1] eine sehr gründliche Untersuchung über die Wirkung des Typus humanus und des Typus bovinus auf das Kaninchen veröffentlicht; in dieser Arbeit findet sich auch die frühere Literatur eingehend berücksichtigt, auf die ich daher nicht einzugehen brauche.

Oehlecker faßt seine Resultate dahin zusammen, daß der menschliche Tuberkelbacillus für das Kaninchen etwas fremdes ist, daß er nur mühsam haftet, namentlich in bestimmten Bezirken der Lunge, und daß er fast nie eine makroskopische Erkrankung des Drüsengewebes hervorruft; während der Perlsuchtbacillus leicht haftet und stets die Drüsen affiziert. Oehlecker hat namentlich die subkutane, die intravenöse und die intraokulare Einverleibung des Impfmaterials studiert.

Bei subkutaner Impfung bewirkt der Typus humanus keine Störung des Allgemeinbefindens der Tiere. Kein Tier stirbt an Tuberkulose. Nur bei einem Teil der Tiere entwickelt sich ein Impfabszeß, bei einem anderen Teil entstehen außerdem noch wenige und gutartige Lungenherde. — Nach subkutaner Impfung mit Typus bovinus nehmen die Tiere an Gewicht ab, in der 4. bis 5. Woche ist eine Vergrößerung der regionären Drüsen festzustellen, meist innerhalb von 3 bis 4 Monaten gehen die Tiere an generalisierter Tuberkulose zugrunde.

Für die intravenöse Injektion stellen sich die Unterschiede folgendermaßen: Spritzt man einem Kaninchen 1^{mg} Kultur des Typus humanus in die Ohrvene, so erliegen die Tiere der Infektion meist nicht, und wenn man sie nach 4 Monaten tötet, so findet man höchstens eine Tuberkulose der Lungen ohne Drüsenerkrankung. — Nach Injektion von 1^{mg} Perlsuchtkultur gehen die Tiere meist innerhalb 3 Wochen zugrunde; die Sektion zeigt ausgebreitete Miliartuberkulose der Lungen, Tuberkulose der Trachealdrüsen und submiliare Tuberkeln in den Nieren. Injiziert man nur $^1/_{100}{}^{mg}$ des Typus bovinus, so stirbt das Tier meist innerhalb 5 Wochen, und bei der Sektion findet sich Tuberkulose der Lungen, der Trachealdrüsen, der Niere, der Leber und Milz.

[1] *Tuberkulosearbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte.* Hft. 6 u. 7. Berlin 1907.

Auch für die intraokulare Einverleibung des Virus hat Oehlecker prägnante Unterschiede festgestellt; beim Typus humanus nie eine Erkrankung der regionären Drüsen oder anderer Drüsen; bei Typus bovinus fortschreitende Drüsenerkrankung und allgemeine Tuberkulose.

Es erschien mir erwünscht, diese sorgfältigen Versuche Oehleckers doch noch nach einigen mich besonders interessierenden Richtungen zu ergänzen. Einmal wünschte ich festzustellen, wie sich beide Typen von Tuberkelbazillen erstens bei der Inhalation und zweitens bei der Fütterung verhalten. Drittens waren die Versuche mit intravenöser Injektion noch insofern zu ergänzen, als namentlich sehr kleine Dosen versucht und mit allmählich aufsteigenden größeren verglichen werden sollten. Da sich gerade in den Versuchsreihen von Findel und Reichenbach bei quantitativer Abstufung und beim Ausgehen von kleinsten Dosen bemerkenswerte Differenzen ergeben hatten, sollte genauere Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse auch bei allen drei von mir versuchten Infektionswegen durchgeführt werden.

Bevor ich die eigentliche Versuchsreihe begann, habe ich noch die früher von Findel und Reichenbach am Meerschweinchen angestellten Inhalationsversuche dadurch ergänzt, daß ich sie anstatt mit Kulturbazillen mit menschlichem Sputum ausführte. Für die im phthisischen Sputum eingeschlossenen Bazillen konnte möglicherweise die sicher infektiöse Dosis anders liegen, als für die Kulturbazillen vom Typus humanus. Auch war es unsicher, ob die im mikroskopischen Präparat gefundenen Bazillen als lebend und virulent anzusehen seien, da bekanntlich Kitasato[1] bei seinen Züchtungen aus Sputum zu der Ansicht gekommen war, daß ein großer Teil der Bazillen als abgestorben angesehen werden müsse.

Ich verfuhr folgendermaßen:

Frisch gewonnenes Sputum eines Phthisikers wurde $^1/_2$ Stunde mit Sand geschüttelt, ein bestimmtes Quantum durch Glaswolle abfiltriert. Von dieser so gewonnenen, homogenen Flüssigkeit wurde mit dem Nuttalschen Tropfapparat die Größe der Tropfen bestimmt, mehrere Tropfen auf je einem Deckglas von bekannter Flächengröße gleichmäßig verteilt, diese Präparate auf Tuberkelbazillen in üblicher Weise gefärbt. Die Bazillen fanden sich dann sehr schön einzeln und gleichmäßig verteilt. In das Okular wurde eine Glasscheibe mit einem eingravierten Quadrat eingeführt und dieses Quadrat als Gesichtsfeld allein in Betracht gezogen. Die Seite des Quadrates wurde mit dem Objektivmikrometer gemessen ($= 0 \cdot 09^{\text{mm}}$).

Gezählt wurden durchschnittlich in jedem Quadrat $2 \cdot 6$ Bazillen; 1 Tropfen $= {}^1/_{80}{}^{\text{ccm}}$; also in 1^{ccm} rund 25 000 000 Bazillen.

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. XI.



Davon wurden hergestellt folgende, je 10fache Verdünnungen:

Aufschwemmung I, in 1^{ccm} = 2 000 000 Bazillen
„ II, „ 1 „ = 250 000 „

Davon inhalierten

4 Meerschweinchen 8 Minuten Aufschwemmung I = 500 Bazillen
4 „ 4 „ „ I = 250 „
4 „ 16 „ „ II = 100 „ und
4 „ 8 „ „ II = 50 „

Sämtliche Tiere (479 bis 494) zeigten nach 5 Wochen eine der Dosis sehr genau entsprechende abgestufte Tuberkulose, vor allem der Lungen und Bronchialdrüsen; in den übrigen Organen z. T. frische miliare Aussaat. Ein Tier (480) mit 50 Bazillen zeigte schon nach 3 Wochen etwa 20 oberflächlich gelegene Tuberkel der Lungen; Bronchialdrüsen noch klein, alle übrigen Organe ohne Befund. — Tabelle I gibt eine Übersicht der Resultate.

Tabelle I. Sputuminhalation bei Meerschweinchen.

Nummer des Tieres	Datum der Infektion	Zahl der inhalierten Tuberkelbazillen	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer	
479	24. V.	50 Bazillen	× 2. VII.	39 Tage	Lungentuberkulose, beginnende Milzschwellung. Sepsis. In den Lungen zahlreiche beginnende Tuberkel.
480	„	50 „	† 13. VI.	20 „	
481	„	50 „	† 5. VII.	42 „	Allgemeine Tuberkulose, zahlreiche Tuberkel in Lungen, Milz, mehrfach auch in der Leber
482	„	50 „	× 5. VII.	42 „	
483	„	100 „	× 2. VII.	39 „	
484	„	100 „			
485	„	100 „	× 5. VII.	42 „	
486	„	100 „			
487	„	230 „	× 2. VII.	39 „	
488	„	230 „			
489	„	230 „	× 5. VII.	42 „	
490	„	230 „			
491	„	500 „	× 20. VI.	27 „	
492			× 5. VII.	42 „	
493			× 5. VII.	42 „	
494			? VII.	39 „	

Aus diesen läßt sich entnehmen, daß beim Inhalieren versprayten Sputums die sicher tödlich wirkende Dosis unter Umständen — ob regelmäßig, bleibt zweifelhaft — ebenso niedrig liegt, wie beim Inhalieren von Kulturbazillen; vielleicht noch niedriger, wenn nämlich wirklich ein Teil der im Mikroskop gezählten Bazillen als abgestorben zu gelten hat.



Jedenfalls zeigt dieser Versuch, daß ein wesentlicher Unterschied in der Infektiosität zwischen Kultur und Sputumbazillen nicht besteht. Für meine Versuche am Kaninchen habe ich demgemäß ausschließlich Kulturen von Tuberkelbazillen benutzt, mit denen ein viel genaueres quantitatives Arbeiten möglich ist.

Die Inhalation erfolgte in dem von Findel genauer beschriebenen Turm und unter genau den gleichen Versuchsbedingungen, wie bei den von Findel verwendeten Meerschweinchen. Meinen Inhalationsversuchen haftet allerdings bezüglich der Berechnung ein gewisser Fehler an, insofern ich das Atemvolum meiner Kaninchen dem der Meerschweinchen gleichgesetzt habe. Meine Minimaldosen für Kaninchen sind daher tatsächlich eigentlich etwas größer, als in den folgenden Tabellen angegeben ist. Dieser durchgehende Fehler ist aber sicher nicht erheblich, und ich habe ihn nicht auszumerzen versucht, weil doch das Atemvolum der Kaninchen selbst untereinander stark variiert, zumal ich nicht in der Lage war, immer Tiere von gleicher Größe und gleichem Alter zu benutzen.

Die Verfütterung geschah in dünnem Mohrrübenbrei, der sich in den von Reichenbach berichteten Versuchen sehr gut bewährt hatte, und unter Einhaltung der dort (S. 449) angegebenen Bedingungen.

Die intravenöse Injektion erfolgte in üblicher Weise in die Vene des Ohrs. Bezüglich der Dosierung, der Zahl der Tuberkelbazillen in 1 mg Kulturmasse usw. darf ich auf die Arbeiten von Findel und Reichenbach verweisen.

Die Ergebnisse meiner Versuche erhellen aus den tabellarischen Übersichten II bis VII.

Stellt man die positiven Minimalwerte, und zwar nach der kleinsten Dosis wie nach der kürzesten Lebensdauer zusammen, und ebenso die unwirksamen Maximalwerte nach Dosis und Lebensdauer, so ergibt sich folgende instruktive Übersicht:

	Sicher wirksame Minimalwerte			
	Kleinste Dosis und dabei (Bazillen)	kürzeste Lebensdauer (Tage)	Kürzeste Lebensdauer und dabei (Tage)	kleinste Dosis (Bazillen)
Inhalation von T. hum.	50 000	147 (×)	21	50 000 (×)
„ „ T. bov.	100	155 (×)	27	50 000 (†)
Fütterung „ T. hum.	wirksame Dosis nicht erreicht		wirksame Dosis nicht erreicht	
„ „ T. bov.	5×10 mg	187 (?) (†)	187 (?)	5×10 mg (†)
Intravenös T. hum.	50 000	169 (×)	20	5 mg (×)
„ T. bov.	50	121 (×)	36	5 000 000 (†)

(†) bedeutet = gestorben, (×) = getötet.



	Unwirksame Maximalwerte					
	Größte Dosis (Bazillen)	und dabei	längste Lebensdauer (Tage)	Längste Lebensdauer (Tage)	und dabei	größte Dosis (Bazillen)
Inhalation von T. hum.	25 000		65	147		5 000
„ „ T. bov.	50 000		23	43		25 000
Fütterung „ T. hum.	180 mg		31	180		6 × 5 mg
„ „ T. bov.	5 × 10 mg		41	236		4 × 0·5 mg
Intravenös „ T. hum.	8 000 000		84	84		8 000 000
„ „ T. bov.	5 000		79	79		5 000

Aus diesen Zusammenstellungen ergibt sich erstens ein ganz unzweifelhaftes Resultat bei einem Vergleich der verschiedenen Infektionswege untereinander. Die Fütterung steht beim Kaninchen hinter der Inhalation mindestens ebensoviel zurück, wie beim Meerschweinchen. Die Fütterung mit Typus humanus blieb selbst bei 180 mg nach 31 Tagen und 6 mal 5 mg nach 6 Monaten völlig erfolglos; der Typus bovinus verhielt sich ähnlich, ein mit 5 mal 10 mg erzieltes Resultat blieb zweifelhaft, mag aber immerhin mit einiger Wahrscheinlichkeit den positiven Ergebnissen zugezählt werden. Inhalation war dagegen bei 25000 bis 50000 Bazillen des Typus humanus und schon bei 100 Bazillen des Typus bovinus sicher wirksam! Die kolossale Überlegenheit der Inhalation gegenüber der Fütterung tritt also beim Kaninchen noch schlagender hervor, als bei anderen Versuchstieren.

Inhalation und intravenöse Injektion verhalten sich in bezug auf die wirksame Minimaldosis und die für die Wirkung erforderliche Zeitdauer ungefähr gleich. Beim Typus humanus sind ca. 50000 Bazillen erforderlich, mag man Inhalation oder intravenöse Injektion wählen; vom Typus bovinus braucht man bei Inhalation 100, bei intravenöser Injektion 50 Bazillen. Ein Unterschied tritt vielleicht noch bei Verwendung größerer Dosen und kürzerer Beobachtungszeiten hervor; doch habe ich die Inhalationsversuche mit größeren Dosen aus äußeren Gründen nicht ausführen können.

Zweitens erhalten wir starke Ausschläge für die Differenzen zwischen Typus humanus und Typus bovinus. Allerdings ist die Fütterung ein zu schwacher Infektionsmodus, um solche Differenzen deutlich hervortreten zu lassen, wenn auch der Typus bovinus anscheinend etwas überlegen ist.



Tabelle II.
Inhalation von Typus humanus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis (Bazillenzahl)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
468	5 000	15. IV.	× 21. VII.	97	—	
465	5 000	15. „	× 9. IX.	147	—	
467	5 000	15. „	× 9. IX.	147	—	
469	25 000	15. „	× 14. V.	29	—	
470	25 000	15. „	× 19. VI.	65	—	
471	25 000	15. „	× 9. IX.	147	+	4 verkäste Lungentuberkel
473	50 000	15. „	× 6. V.	21	+	Zahlr. Lungentuberk. Bronchialdrüsen kirschkerngroß, verkäst.
475	50 000	15. „	× 16. V.	31	+	Ausgebreitete Lungentuberkulose
476	50 000	15. „	× 19. VI.	65	+	Lungentuberkulose
474	50 000	15. „	× 9. IX.	147	+	Zahlr. Eiterherde in den Lungen mit Tb. Milz und Leber frei

Tabelle III.
Inhalation von Typus bovinus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis (Bazillenzahl)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
495	100	4. VI.	× 6. XI.	155	+	20 bis 30 teilweise verkäste Tb. in der Lunge. Andere Organe frei.
496	100	4. „	× 6. XI.	155	+	Besonders im Unterlappen deutliche Tuberkel.
497	100	4. „	× 6. XI.	155	+	Ebenso
503	1 000	4. „	† 9. VII.	35	—	
502	1 000	4. „	× 6. XI.	155	+	Zieml. zahlr. Tub. in den Lungen. Bronchialdr. etwas geschwollen.
544	10 000	6. VII.	† 22. VII.	16	—	
547	10 000	6. „	† 12. VIII.	37	—	
546	10 000	6. „	× 6. XI.	123	+	2 Tuberkel in der Lunge
549	25 000	6. „	† 18. VIII.	43	—	
550	25 000	6. „	† 18. IX.	74	+	} Zahlreiche bis haselnußgroße verkäste Tuberkel. Organe frei
548	25 000	6. „	× 6. XI.	123	+	
552	50 000	6. „	† 2. VIII.	27	+	Mikroskopisch beginnende Tuberkulose
553	50 000	6. „	× 6. IX.	62	+	} Zahlr. Tuberkel in der Lunge. Leber, Milz usw. frei. Bronchialdrüsen etwas geschwollen.
554	50 000	6. „	× 6. XI.	123	+	

Tabelle IV.
Fütterung von Typus humanus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis in mg (1 mg = 40 Mill. Baz.)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
462	5·0	6. IV.	† 18. IV.	12	—	
464	5·0	6. „	† 24. VIII.	140	—	
463	5·0	6. „	× 12. IX.	159	—	
445	10·0	26. III.	† 15. VI.	81	—	
446	10·0	26. „	× 9. VII.	105	—	Milz weiter geimpft, negativ
447	10·0	26. „	× 9. IX.	167	—	
449	25·0	26. „	† 11. IV.	16	—	
448	25·0	26. „	× 9. VII.	105	—	
450	25·0	26. „	× 12. IX.	170	—	
441	40·0	22. „	† 7. IV.	16	—	
439	50·0	22. „	× 22. IV.	31	—	
440	50·0	22. „	× 6. V.	45	—	
451	50·0	26. „	× 12. IX.	170	—	
443	100·0	26. „	† 8. IV.	13	—	
442	100·0	26. „	× 27. V.	62	—	
444	180·0	26. „	× 26. IV.	31	—	

Wiederholte Fütterung.

Nr. des Versuchstieres	Dosis in mg (1 mg = 40 Mill. Baz.)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
536	3×25·0	zuletzt 1. VII.	× 13. VII.	12	—	Milz auf Meerschweinchen verimpft, negativ
534	3×25·0	1. „	† 22. VII.	21	—	
535	3×25·0	1. „	† 2. I.	185	—	
537	3×25·0	1. „	† 9. I.	192	—	Enteritis, keine Zeichen von Tuberkulose
541	6× 5·0	4. „	† 13. VII.	9	—	Milz und Mesenterialdrüsen verimpft, negativ
538	6× 5·0	4. „	× 6. IX.	64	—	
540	6× 5·0	4. „	† 12. XII.	167	—	
539	6× 5·0	4. „	† 1. I.	180	—	



Tabelle V. Fütterung von Typus bovinus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis in mg (1 mg = 40 Millionen Bazillen)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
524	0·1	5. VI.	† 14. VII.	40	—	
523	6×0·1	5. VI. bis 3. VII.	† 3. XI.	62	—	
522	6×0·1	5. VI. bis 3 VII.	× 6. XI.	128	—	
527	0·5	5. VI.	× 4. IX.	91	—	
526	4×0·5	zuletzt 1. VII.	× 24. II.	236	—	
525	6×0·5	zuletzt 3. VII.	× 24. XII.	174	—	
528	2 mg	5. VI.	× 7. XI.	155	—	Vereinzelte glasige Knötchen. Mikroskopisch nicht Tuberkulose.
530	3×2	29. VI.	× 7. XI.	131	—	Ebenso. Mesdr. usw. normal.
531	10 mg	5. VI.	× 19. VII.	45	—	
533	2×10	zuletzt 28. VI.	† 22. VII.	24	—	
532	2×10	zuletzt 28. VI.	× 7. XI.	132	—	
568	5×10	zuletzt 10. VII.	† 13. VIII.	34	—	
569	5×10	10. „	† 17. „	38	—	
566	5×10	10. „	† 20. „	41	—	
567	5×10	10. „	† 13. I.	187	—	Eitrige Pleuritis und Pericarditis. Lunge zu einem großen Teil vereitert. Tuberkelbazillen nicht gefunden; aber schwierig zu untersuchen.

Tabelle VI. Intravenöse Injektion von Typus humanus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis in mg	Dosis Bazillenzahl	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat
423		50	23. III.	× 8. V.	46	—
424		50	„	× 10. IX.	170	—
425		50	„	× 10. „	170	—
426		500	„	× 10. „	170	—
427		500	„	× 10. „	170	—
428		500	„	× 10. „	170	—

Tabelle VI. (Fortsetzung.)

Nr. des Versuchstieres	Dosis in mg	Dosis Bazillenzahl	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
429		5 000	23. III.	× 9. IX.	169	—	
430		5 000	23. „	× 9. IX.	169	—	
438		50 000	26. „	† 7. V.	45	—	
432		50 000	23. „	× 17. VII.	116	—	
433		50 000	23. „	× 9. IX.	169	+	Käsige Herde mit Tuberkelbazillen in der Lunge
412	0·2	8 Mill.	21. „	† 1. IV.	10	?	In Lunge und Leber einzelne, in der Milz zahlreiche Tuberkelbazillen. Keine pathologische Veränderungen
413	0·2	8 „	21. „	† 10. VI.	81	—	Eitrige Peritonitis, } keine Tuberkulose nachweisbar
414	0·2	8 „	21. „	† 13. VI.	84	—	Eitrige Pleuritis } keine Tuberkulose nachweisbar
411	0·2	8 „	21. „	× 9. IX.	171	+	Tuberkulose der Lunge, verkäst. Tuberkelbazillen +
415	1·0	40 „	21. „	× 16. IV.	26	+	In den Lungen mikroskopisch beginnende Tuberkulose
418	1·0	40 „	21. „	× 20. IV.	30	+	Derselbe Befund
416	1·0	40 „	21. „	× 6. V.	46	+	Typische Lungentuberkel. Milz auch mikroskopisch +
417	1·0	40 „	21. „	× 9. IX.	171	+	Typische Lungentuberkulose, Milz, Leber frei.
421	5·0	200 „	21. „	† 2. IV.	12	—	In Milz, Leber, Lunge Tuberkelbazillen
419	5·0	200 „	21. „	× 10. IV.	20	+	Mikroskopische Veränderungen in Lunge und Milz. }
420	5·0	200 „	21. „	× 20. IV.	30	+	Starke Abmagerung }
422	5·0	200 „	21. „	× 6. V.	46	+	Tuberkel in Milz und Lungen

Tabelle VII. Intravenöse Injektion von Typus bovinus.

Nr. des Versuchstieres	Dosis (Bazillenzahl)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
508	50	4. VI.	× 3. X.	121	+	In beiden Lungen vereinzelte erbsengr. Tuberkel. Bazillen +
507	50	4. „	× 7. XI.	156	+	3 bis 5 große tub. Knoten. Bazillen +
509	50	4. „	× 7. XI.	156	+	Derselbe Befund. Knoten etwas zahlreicher
512	500	4. „	† 19. VIII.	76	—	

Tabelle VI. (Fortsetzung.)

Nr. des Versuchstieres	Dosis (Bazillenzahl)	Datum der Infektion	Datum des Todes (†) bzw. der Tötung (×)	Lebensdauer Tage	Resultat	Befund
511	500	4. VI.	× 7. XI.	156	+	3 kleine Tuberkel.
514	5 000	4. „	† 22. VIII.	79	–	
513	5 000	4. „	× 17. XI.	166	+	5 bis 6 große, mehrere kleine verkäste Knoten.
515	5 000	4. „	× 17. XI.	166	+	Reichlich verkäste Tuberkel in den Lungen.
516	50 000	4. „	† 28. X.	146	+	Zahlr. Tuberkel in der Lunge.
517	50 000	4. „	× 7. XI.	156	+	2 große, 20 kleine Tuberkel (Lunge).
518	50 000	4. „	× 7. XI.	156	+	5 bis 6 große, mehrere kleine Tub.
563	5 000 000	5. VII.	† 30. IX.	87	+	Sehr zahlr. Tuberkel i. d. Lunge. 1 Bronchialdrüse verkäst.
562	5 000 000	5. „	† 10. VIII.	36	+	Sehr zahlr. Tuberkel in den Lungen.
565	5 000 000	5. „	× 6. IX.	62	+	
564	5 000 000	5. „	× 2. XI.	120	+	
558	50 000 000	5. „	† 29. VII.	24	+	Starke Miliartuberkulose in Lungen und Milz.
560	50 000 000	5. „	† 7. VIII.	33	+	
559	50 000 000	5. „	† 8. VIII.	34	+	
556	500 000 000	5. „	† 31. VII.	26	+	
557	500 000 000	5. „	† 28. VII.	23	+	

Sehr erhebliche Differenzen zeigt dagegen die Anwendung des Inhalationsmodus. Die wirksame Grenzdosis bei Tötung der Tiere nach langer Beobachtungszeit wird von 100 Bazillen vom Typus bovinus und von 50000 Bazillen vom Typus humanus geliefert. Bei kurzer Lebensdauer der Versuchstiere wird die Differenz undeutlicher und verschwindet schließlich fast ganz; nach 43 Tagen haben selbst 25000 Bazillen vom Typus bovinus noch keine sichtbare Veränderung hervorgerufen und erst bei 50000 Bazillen sieht man schon nach 4 Wochen deutlichen Beginn der Tuberkulose. Das ist aber in ungefähr gleicher Weise auch der Fall bei Inhalation von Bazillen des Typus humanus. Zur Verifizierung eines Stammes würde daher das Inhalationsexperiment nur verwendbar sein, wenn man kleinste Dosen — etwa 100 Bazillen — und 5 Monate dauernde Beobachtung wählt. Daneben kommt noch in Betracht, daß beim Typus **humanus** ein tödliches Ende und eine progressive Ausbreitung des Prozesses selbst nach 5 Monaten **nicht** beobachtet wurde, während bei Typus bovinus Todesfälle und schwere Krankheitserscheinungen vorkamen; allerdings nicht immer, weil offenbar die verschiedene individuelle Disposition der Kaninchen den Ausgang der Krankheit erheblich beeinflußt.



Die intravenöse Injektion läßt auch in meinen Versuchen bei großen Dosen die gleichen Differenzen erkennen, wie sie schon von Oehlecker beschrieben sind. Aber auch die kleinsten wirksamen Dosen geben bei 4 bis 5 Monate langer Beobachtung sehr in die Augen fallende Unterschiede, ganz ähnlich wie bei den Inhalationsexperimenten.

Drittens erhalten wir aus meinen Versuchen neue Hinweise auf die Verschiedenheit der Empfänglichkeit unserer Versuchstiere für die tuberkulöse Infektion. Insbesondere im Vergleich zum Meerschweinchen zeigt das Kaninchen eine ganz erheblich schwerere Infizierbarkeit durch Inhalation von Bazillen des Typus humanus. Beim Kaninchen wirken von solchen Bazillen 25000 noch unsicher, erst 50000 sicher; aber auch in letzterem Falle entsteht nicht eine rasch zum Tode führende Tuberkulose, sondern noch nach 5 Monaten findet man nichts weiter als mehr oder weniger zahlreiche Lungentuberkel, und es besteht keine Tendenz zum Übergreifen auf Milz und Leber; sicher werden oft genug solche Affektionen ganz ausheilen. In dieser Beziehung steht das Kaninchen offenbar dem Menschen erheblich näher, als das Meerschweinchen, bei dem jede kleinste Dosis Typus humanus tödliche Krankheit hervorruft, während beim Menschen das Ausheilen geringfügiger Infektionen doch sehr häufig zu sein scheint.

Es dürfte daher nicht ohne Wert sein, daß gerade am Kaninchen, d. h. an einem Versuchstier, das wie der Mensch eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber der tuberkulösen Infektion zeigt, die außerordentliche Überlegenheit des Inhalationsweges und die äußerst geringe Wirksamkeit des Fütterungsweges noch deutlicher, wie bei anderen Versuchstieren festgestellt ist.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Das Schicksal inhalierter Schimmelpilzsporen.

Ein Beitrag zur Kenntnis des Infektionsweges durch Inhalation.

Von

Dr. **Ballin,**

früherem Assistenten des Instituts.

Von verschiedenen Anhängern der Lehre von der intestinalen Entstehung der Tuberkulose ist noch bis vor kurzem als Beweis für ihre Anschauung angeführt worden, daß inhalierte Bakterien überhaupt nicht in die tieferen Lungenabschnitte gelangen könnten. Diese Behauptung stützte sich teils auf mehr theoretische Bedenken, welche von Sänger[1], Buttersack[2] u. a. erhoben wurden, teils auf negative experimentelle Ergebnisse, die z. B. Weleminsky[3] mit feuchtverstäubten Bakterien, Vansteenberghe und Grysez[4] mit trockenem Staube erhalten hatten.

Nun liegen aber aus früherer Zeit eine ganze Anzahl scheinbar vollständig eindeutiger Versuche vor, nach denen ganz zweifellos sowohl versprayte Bakterien, wie trockener Staub in den Lungen, und zwar auch in den peripheren Abschnitten, aufgefunden wurden. Solche Versuche sind u. a. von Arnold[5], Hildebrand[6], Buchner[7], Wyssokowitsch[8],

---

[1] **Sänger**, *Münchener med. Wochenschrift.* 1901.

[2] **Buttersack**, *Zeitschrift für klin. Medizin.* Bd. XXXIX.

[3] **Weleminsky**, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1905.

[4] **Vansteenberghe u. Grysez**, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1905.

[5] **Arnold**, *Untersuchungen über Staubinhalation und Staubmetastase.* Leipzig 1885.

[6] **Hildebrand**, Zieglers *Beiträge zur patholog. Anatomie.* 1888. Bd. II.

[7] **Buchner**, *Archiv für Hygiene.* Bd. VIII.

[8] **Wyssokowitsch**, *Mitteilungen* aus Dr. Brehmers Heilanstalt. 1889.



Nenninger[1], Paul[2], Ficker[3] angestellt. Zur Erklärung dieser nicht wegzuleugnenden Versuchsresultate ist von Calmette und seinen Schülern Vansteenberghe und Grysez[4] die Behauptung aufgestellt worden, daß die in der Lunge aufgefundenen körperlichen Elemente — Staubpartikel oder Bakterien — nicht mit dem Luftstrom direkt dorthin gelangt, sondern erst, nachdem sie verschluckt und in den Darm gelangt, dort resorbiert und auf dem Blutwege in die Lunge transportiert worden seien. Die Versuche von Vansteenberghe und Grysez sind von einer ganzen Reihe anderer Autoren, ich nenne nur Aschoff[5], Beitzke[6], Heller und Wolkenstein[7], Kuss und Lobstein[8], Frosch[9], Schultze[10], mit genau entgegengesetztem Erfolge wiederholt worden. Der rasche Übergang verfütterter Körperchen in das Blut und somit in die Lungen hat sich also nicht bestätigt, so daß die alte Annahme des Hineingelangens mit dem Luftstrome bestehen bleiben muß. Andererseits haben sich auch einige Anhänger der intestinalen Infektion durch eigene Experimente davon überzeugt, daß inhalierte Bakterien direkt mit dem Luftstrom, ohne Vermittlung des Darmes, in die tieferen Lungenabschnitte gelangen; — Bartel[11] hat das für feucht versprayte und Calmette[12] selbst für trocken verstäubte Tuberkelbazillen, wenn auch nur in geringem Maße, konstatiert.

Die Bartelschen Versuche sind im Breslauer hygienischen Institut von Heymann in großem Maßstabe wiederholt und erweitert und haben dasselbe Resultat ergeben.

Wenn demnach heutzutage die Möglichkeit des direkten Hineingelangens inhalierter Partikelchen in die Lungen vernünftigerweise kaum noch bestritten werden kann, so schien es mir doch nicht überflüssig, noch einmal einen direkten experimentellen Beweis dafür zu erbringen. Auf Anregung von Herrn Geheimrat Flügge habe ich zur Verstäubung Schimmelpilzsporen benutzt, die ein außerordentlich flugfähiges Material

[1] Nenninger, *Diese Zeitschrift.* Bd. XXXVIII.

[2] Paul, *Ebenda.* Bd. XL.

[3] Ficker, *Archiv für Hygiene.* Bd. LIII.

[4] Vansteenberghe u. Grysez, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1905.

[5] Aschoff, *Sitzungsbericht der Gesellschaft zur Beförderung der gesamten Naturwissenschaften.* Marburg 1906. Nr. 6.

[6] Beitzke, Virchows *Archiv.* Bd. CXCVIII.

[7] Heller u. Wolkenstein, *Zeitschrift für Tuberkulose.* Bd. IX. Hft. 3.

[8] Kuss u. Lobstein, *Tuberculosis.* 1907. Nr. 8.

[9] Frosch, *Ebenda.* 1907. Nr. 8.

[10] Schultze, *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1906.

[11] Bartel u. Neumann, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906.

[12] Calmette u. Guérin, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1906.



darstellen und sich wegen ihrer charakteristischen Form und ihres leichten Wachstums nicht nur kulturell, sondern auch mikroskopisch mit Leichtigkeit nachweisen und auf ihrem Wege verfolgen lassen.

Durch die Verwendung von Schimmelpilzsporen und des mikroskopischen Nachweises hoffte ich, auch eine Reihe anderer, bislang noch nicht sicher beantworteter Fragen entscheiden zu können. Zunächst die Frage, an welcher Stelle des Lungengewebes hauptsächlich die Ablagerung stattfindet, ob sie bis in die Alveolen gelangen oder in den feinsten Bronchien zurückgehalten werden.

Es war ferner zu hoffen, daß es gelingen würde, auch das weitere Schicksal der inhalierten Sporen in den Lungen zu verfolgen, und im Falle ihrer pathogenen Wirkung Aufschlüsse über den Ort der ersten Ansiedelung und die Art der ersten pathologischen Veränderungen zu erhalten. Da sich das Auskeimen der Sporen mit aller Sicherheit konstatieren läßt, mußte jede beginnende Wucherung sofort sich nachweisen lassen. Untersuchungen in dieser Richtung an einem leicht zu beobachtenden Material erscheinen um so wünschenswerter, als sie bis zu einem gewissen Grade als Voruntersuchungen für die Verhältnisse beim Tuberkelbacillus, auf die sich naturgemäß das Hauptinteresse konzentriert, dienen können. Bei den Tuberkelbazillen selbst machen solche Untersuchungen erheblich größere Schwierigkeiten und haben bislang keine sicheren Resultate ergeben. Ist es doch nicht einmal sicher gestellt, ob die Tuberkelbazillen am Ort ihrer Ablagerung sich direkt ansiedeln, oder ob sie, wie Ribbert meint, zum Teil erst in die Lymphbahn aufgenommen werden, um von da auf dem Blutwege wieder zurück in die Lunge zu gelangen.

Als eine befriedigende Lösung der Frage kann ich auch nicht die Arbeit von Herxheimer[1] ansehen, da dieser Autor die Tuberkelbazillen nicht mittels Inhalation, sondern durch intratracheale Injektion in die Lunge gebracht hat, und da er ferner in den Fehler so vieler Tuberkuloseforscher verfallen ist, mit allzu übertriebenen Dosen zu arbeiten.

Daß Schimmelpilzsporen — Aspergillus fumigatus — durch Inhalation bis in die tieferen Lungenabschnitte gelangen können, ist zuerst von Hildebrand[2] nachgewiesen worden. Ein Auskeimen der Sporen hat aber Hildebrand nicht beobachtet. Dagegen ist es Schütz[3], Saxer[4], Hochheim[5] u. a. gelungen, bei ihren Versuchstieren — hauptsächlich

[1] Herxheimer, Zieglers *Beiträge zur pathol. Anatomie.* 1903. Bd. XXXIII.
[2] Hildebrand, a. a. O.
[3] Schütz, *Mitteilungen a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte.* Bd. II. Berlin 1884.
[4] Saxer, *Über Pneumonomykosis aspergillina.* Jena 1901.
[5] Hochheim, Virchows *Archiv.* 1902. Bd. CLXIX.




Tauben und Kaninchen — durch Inhalation schwere Lungenveränderungen hervorzurufen. Diese Autoren haben auch die pathologisch-anatomischen, durch das Wachstum der Schimmelpilze hervorgerufenen Veränderungen beschrieben, aber erst, nachdem dieselben ziemlich weit fortgeschritten waren, während die allerersten, für die vorliegende Fragstellung allein interessierenden Stadien nicht berücksichtigt sind.

Zu meinen Versuchen wurde zunächst der Aspergillus fumigatus, der von sämtlichen Schimmelpilzen die größte Pathogenität besitzt, und als Versuchstier das Meerschweinchen verwandt.

Die Anordnung der Versuche war folgende: Die Schimmelpilze wurden in Petrischalen auf Kartoffelscheiben gezüchtet; nach 5 Tagen war immer reichliche Sporenbildung eingetreten. Die Verstäubung wurde in einem Glaskasten von etwa $^1/_4$ cbm Inhalt vorgenommen, und zwar dadurch, daß ein kräftiger Luftstrom mit Hilfe einer Fahrradpumpe senkrecht auf die Schale geblasen wurde. Der Luftstrom wurde sukzessive auf die einzelnen Stellen der Schale gerichtet. Zu diesem Zwecke war das den Luftstrom zuführende Rohr beweglich durch die Wand des Kastens geführt. Bereits nach wenigen Pumpenstößen war gewöhnlich der Kasten mit einer dichten Sporenwolke erfüllt.

Die Tiere saßen in der Nähe der Schalen in Blechkästen, aus denen nur der Kopf hervorragte. Nach Beendigung der Einatmung wurden die Tiere teils sofort, teils nach verschieden bemessenen Zeiträumen getötet; die Lungen wurden makroskopisch genau besichtigt und mikroskopisch zunächst in Gefrierschnitten und Zupfpräparaten untersucht. Zugleich wurde Stücke gehärtet und in Paraffin eingebettet zur genauen histologischen Untersuchung. Bei der Färbung der Schnitte kam es darauf an, eine möglichst gute Kontrastfärbung zu gewinnen, nach der sich die Sporen und eventuelle Myzelien möglichst gut vom Gewebe abhoben. Am zweckmäßigsten hat sich mir die Gram-Weigertsche Methode erwiesen, durch welche die Sporen bzw. die Myzelien blauschwarz gefärbt wurden, während das Gewebe durch Vorfärbung mit Lithiumkarmin oder Nachfärbung mit wäßriger Saffraninlösung leuchtend rot gefärbt wurde. Auch die Tuberkelbazillenfärbung gab, wenigstens bei den Sporen, gute Resultate.

Im einzelnen war die Färbetechnik folgende:

Möglichst dünne Schnitte (5 bis 10 μ) wurden mit Eiweißglyzerin auf dem Objektträger aufgeklebt.

I. Färbung nach Gram-Weigert.

Vorfärbung $^1/_4$ bis $^1/_2$ Stunde mit Lithium-Karminlösung (Orth).
Differenzieren 12 bis 24 Stunden in 1 prozent. Salzsäurealkohol.



Abspülen in 96 prozent. Alkohol.

Abspülen in Wasser.

Färben in frischem Anilinwasser. — Gentianaviolett, 5 bis 10 Minuten.

Abspülen in physiologischer Kochsalzlösung.

Lugolsche Lösung 2 Minuten.

Abspülen in 96 prozent. Alkohol, 1 bis 2 Minuten.

Vorsichtiges Entfärben mit Anilinöl oder wenn nicht genügend, noch mit 1 prozent. Salzsäurealkohol unter Kontrolle des Mikroskops.

Abspülen des überschüssigen Anilinöles in Xylol, Kanadabalsam.

Statt der Vorfärbung kann auch folgende Nachfärbung zur Anwendung kommen:

Gesättigte wäßrige Safraninlösung, 2 Minuten (der Lösung werden auf 10 ccm 3 Tropfen Anilinöl zugesetzt).

Abspülen in Wasser.

96 prozent. Alkohol 1 Minute.

Differenzieren in 1 prozent. Essigsäure einige Sekunden.

Weiteres Differenzieren in 96 prozentigem Alkohol unter Kontrolle des Mikroskops.

Xylol, Kanadabalsam.

Gewebe rot, Sporen blauschwarz.

II. Färbung mit Karbolfuchsin.

In erwärmtem Karbolfuchsin 10 Minuten.

Abspülen in Wasser.

1 prozent. Salzsäurealkohol 3 bis 5 Sekunden.

60 prozent. Alkohol, bis keine Farbe mehr abgeht.

Nachfärben 1 Minute in wäßrigem Methylenblau 1:5.

96 prozent. Alkohol einige Minuten.

Eventuell noch einige Minuten weiteres Differenzieren in 1 prozent. Essigsäure.

96 prozent. Alkohol 1 Minute.

Xylol, Kanadabalsam.

Gewebe blau, Sporen rot.

Der erste Versuch, der nur als Vorversuch dienen sollte, verlief folgendermaßen:

Versuch I.

Zwei Meerschweinchen atmen eine halbe Stunde den Sporenstaub von vier Petrischalen mit Aspergillus fumigatus. Die Tiere starben nach 7 bis 8 Stunden unter dyspnoischen Erscheinungen.

Sektionsbefund:

Die ganzen Lungen sind durchsetzt von hämorrhagischen, luftarmen Herden von Erbsen- bis Bohnengröße, bisweilen ist auch ein ganzer Lungenlappen vollständig infiltriert.

In Zupfpräparaten zeigen sich massenhaft Sporen. Auf Agarplatten, die mit Lungenstückchen angelegt wurden, wuchs reichlich Aspergillus



fumigatus. Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte ergab reichlich Schimmelsporen, teils innerhalb der Bronchien und Alveolen liegend, teils innerhalb der Alveolarzwischenwände. Manchmal lagen die Sporen in den feinen Bronchien in größeren Klumpen, gemischt mit roten Blutkörperchen, Leukozyten und Bronchialepithelien. Im ganzen waren die Sporen in den Schnitten so zahlreich, daß das Auffinden keine Schwierigkeiten machte. Eine Auskeimung war noch an keiner Stelle eingetreten.

Der Tod der Tiere war also lediglich durch die von den inhalierten Sporen ausgehende, zur Pneumonie führende Gewebsreizung verursacht, die wahrscheinlich einer Giftwirkung der Sporen ihre Entstehung verdankt. Daß die Sporen von Aspergillus fumigatus ein heftig wirkendes Gift enthalten, wurde von Ceni und Besta[1] nachgewiesen.

Um diese Wirkung zu vermeiden, wurden bei den folgenden Versuchen geringere Sporenmengen aufgewirbelt und zum Teil auch kürzere Inhalationszeiten in Anwendung gebracht.

Versuch II.

Drei mittelgroße Meerschweinchen inhalieren eine halbe Stunde den Sporenstaub von zwei Platten mit Aspergillus fumigatus. Ein Tier wird sofort, die beiden anderen nach 3 und 6 Stunden nach der Inhalation getötet. Makroskopisch war bei keinem der drei Tiere an den Lungen ein pathologischer Befund zu konstatieren, die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

Bei dem sofort getöteten Tier sind Bronchien und Alveolen stellenweise von Klumpen erfüllt, die aus Sporen, abgestoßenen Epithelien und roten und weißen Blutkörperchen bestehen. In den Alveolen finden sich in den Epithelien reichlich Sporen, bisweilen sind die Epithelzellen abgehoben und liegen frei im Lumen der Alveolen. Einzelne von ihnen haben eine Anzahl von Sporen, bis zu acht, nach Art der Phagozyten in sich aufgenommen.

Bei dem 3 stündigen Tier war der Befund ähnlich, nur befand sich hier schon ein Teil der Sporen in den Scheidewänden zwischen den Alveolen.

Bei dem 6 stündigen Tier war bereits der größte Teil der Sporen in die Alveolarsepten eingedrungen, eine Auskeimung hatte aber noch nirgends stattgefunden.

Es geht also aus diesem Versuch mit aller Sicherheit hervor, daß die Sporen direkt mit dem Inhalationsstrom bis in die Alveolen gelangen

[1] Ceni und Besta, *Centralblatt für allgemeine Pathologie.* 1902

und schon innerhalb kurzer Zeit in das Lungengewebe einzudringen vermögen.

Um nun das weitere Schicksal der Sporen zu verfolgen, wurden in den folgenden Versuchen die Zeiträume zwischen Inhalation und Tötung verlängert.

Versuch III.

Zwei Meerschweinchen inhalieren 20 Minuten, das eine wird nach 9 Stunden, das andere nach 12 Stunden getötet.

Mikroskopisch fanden sich bei dem 9 stündigen Tier in den Alveolen vereinzelte Sporen, teils frei, teils in Zellen eingeschlossen. Die größte Mehrzahl aber lag interstitiell zwischen den Alveolen, und dort sah man auch beginnende Auskeimung. Die Sporen waren etwas schwerer färbbar und hatten zum Teil Birnenform angenommen. In den Alveolen war dagegen niemals Auskeimung zu sehen.

Bei dem 12 stündigen Tier war die Auskeimung etwas weiter vorgeschritten. Der ausgekeimte Zapfen war meistens so lang wie der Durchmesser der Sporen. In der Umgebung der ausgekeimten Sporen beginnende Zellanhäufung. In den Alveolen war auch hier keine Auskeimung eingetreten.

Versuch IV.

Zwei Meerschweinchen inhalieren je eine Viertel- und eine halbe Stunde Sporenstaub von drei Aspergillusplatten. Tötung nach 24 Stunden.

Makroskopisch finden sich stellenweise stecknadelkopfgroße Blutungen. In den Schnitten zeigen sich in den Alveolarzwischenwänden Myzelien von mannigfacher Form und Größe, teils waren sie nagelförmig, teils war schon Verzweigung eingetreten, so daß die Form an ein Hirschgeweih erinnerte. Der Befund war bei beiden Tieren derselbe, nur waren bei dem Tiere, welches länger inhaliert hatte, die Myzelien reichlicher vorhanden.

Versuch V.

Zwei Tiere inhalieren 40 Minuten und werden nach 30 und 48 Stunden getötet.

Hier zeigten sich schon makroskopisch deutliche Lungenveränderungen: stecknadelkopf- bis linsengroße rote Knötchen auf der Schnittfläche. Bei mikroskopischer Untersuchung erwiesen sich diese Knötchen als Zellinfiltrate, in deren Zentrum zu einem Knäuel verschlungene Myzelfäden lagen. An den übrigen Stellen, außerhalb der Knötchen, waren vereinzelte Myzelfäden zu sehen, aber nur in den Zwischenwänden, niemals in den Alveolen. Die Veränderungen waren bei den Tieren die gleichen, nur bei dem 48 stündigen Tier etwas weiter entwickelt.



Es hatte sich also bei diesen Versuchen ergeben, daß die inhalierten Sporen sehr rasch, zum Teil bereits nach 3 Stunden, die Alveolarwände passieren und in den Alveolarsepten zum Auskeimen kommen.

Um nun weiter die Frage zu entscheiden, ob dieses rasche Durchdringen der Sporen mit ihrer Virulenz im Zusammenhang steht, wurden fernere Versuche mit anderen, weniger virulenten, Sporen angestellt. Zunächst benutzte ich den Aspergillus niger, der zwar auch für pathogen gilt, aber jedenfalls erheblich geringere Virulenz besitzt, als der Fumigatus.

Versuch VI.

Vier Meerschweinchen inhalieren eine halbe Stunde lang den Sporenstaub von drei Petrischalen mit Aspergillus niger. Ein Tier wurde sofort, ein anderes nach 6 Stunden getötet. Ein Tier starb nach 2 Tagen und das letzte wurde nach 4 Tagen getötet.

Der Sektionsbefund war bei allen Tieren im großen und ganzen derselbe, wie nach der Inhalation von Fumigatus. Die Sporen waren wegen ihrer dunklen Farbe auch ohne besondere Färbung ausgezeichnet zu erkennen. Dadurch sah man auch makroskopisch auf der Schnittfläche die mit Sporen erfüllten Bronchien als schwarze Punkte hervortreten.

Im einzelnen war der Befund folgender:

Bei dem sofort getöteten Tier waren außer dem Hervortreten der Bronchien keine pathologischen Veränderungen zu erkennen. Mikroskopisch sah man die Sporen, mit Epithelien und Leukozyten vermischt, im Lumen der Bronchien und Alveolen.

Bei dem 6 stündigen Tier war der Befund derselbe, nur lagen die Sporen zum Teil schon interstitiell in den Alveolarsepten.

Das nach 24 Stunden getötete Tier zeigte linsen- bis erbsengroße hämorrhagische Herde.

Mikroskopisch zeigten sich die Alveolen mit Zellen ausgefüllt, und die Alveolarsepten um die Sporen herum durch massenhafte Zellanhäufung verdickt. Auch hier fanden sich die Sporen zum Teil innerhalb großer Zellen liegend, die frei im Alveolarlumen lagen. Die Konturen dieser Sporen waren teilweise noch deutlich, teilweise jedoch verwischt. In diesem Falle schien auch ein Teil der braunen Farbe in den Zelleib übergegangen zu sein.

Das nach 2 Tagen eingegangene Tier hatte in den Lungen große Hämorrhagieen, die einige Lungenlappen ganz ergriffen hatten.

Mikroskopisch glich das Bild dem bei dem 24 stündigen Tier beschriebenen. Eine Auskeimung der Sporen war aber auch hier noch nirgends eingetreten.



Das nach 4 Tagen getötete Tier schien ebenfalls dem Tode nahe gewesen zu sein. Bei der Sektion fanden sich auch hier reichliche Hämorrhagieen, und diesem Befunde entsprach auch der mikroskopische: In den luftleeren Partien aus zahlreichen roten und weißen Blutkörperchen sowie Epithelien bestehende Zellanhäufungen, sowohl in den Alveolen wie in den Alveolarsepten; in den lufthaltigen viele Sporen innerhalb der Septen. Im Lumen der Alveolen fanden sich nur noch ganz wenig Sporen.

Danach hatten sich also die Nigersporen ganz ähnlich verhalten wie die von Fumigatus. Sie waren ebenfalls bis in die Alveolen gelangt und nur wenig langsamer in das Gewebe eingedrungen, und hatten dort ebenfalls schwere Veränderungen hervorgerufen. Ein erheblicher Unterschied besteht nur insofern, als ein Auskeimen innerhalb des Tierkörpers in keinem Falle eintrat.

Zu den weiteren Versuchen wurde das völlig avirulente Penicillium glaucum benutzt.

Die Verstäubung war hier etwas schwieriger, weil die Kulturen auf ihrer Oberfläche reichlich Wasser ausscheiden. Durch längeres Einstellen in den Exsikkator ließ sich dem Übelstand einigermaßen abhelfen.

Versuch VII.

Vier Meerschweinchen inhalieren 1 Stunde den Staub von sechs Petrischalen. Die Tiere werden nach 6 Stunden, nach 1, 3 und 6 Tagen getötet.

Makroskopisch waren nirgends Veränderungen an den Lungen nachzuweisen.

Mikroskopisch zeigte sich, daß schon bei dem 6 stündigen Tier ein großer Teil der Sporen ins Gewebe eingedrungen war. Bei den später getöteten Tieren waren nur noch interstitiell Sporen zu finden. Die Reaktionserscheinungen waren aber erheblich schwächer als bei den Fumigatus- und Nigertieren. In dem nach 6 Tagen getöteten Tiere waren nur bei sehr aufmerksamem Suchen die Sporen in den Alveolarscheidewänden noch nachweisbar.

Bezüglich der Zeitdauer des Eindringens war also auch hier trotz der erheblich geringeren Reizwirkung kein erheblicher Unterschied gegen die Sporen vom Fumigatus vorhanden.

Wesentlich anders aber gestalteten sich die Verhältnisse, als zu weiteren Versuchen Brandpilzsporen angewandt wurden. Diese Sporen sind erheblich größer als die Schimmelpilzsporen und von charakteristischer Halbmondform und dunkelbrauner Farbe, so daß eine besondere Färbung hier ebenfalls überflüssig war.



Versuch VIII.

Fünf Meerschweinchen inhalieren den Sporenstaub von zwei brandigen Ähren. Die Tiere werden nach 1, 2, 3, 4 und 6 Tagen getötet. Bei der Sektion zeigten sich makroskopisch keine Veränderungen. Mikroskopisch fanden sich bei dem 1tägigen Tier in den Bronchien vereinzelte Sporenhaufen, gemischt mit Epithelien und Leukozyten. Ebenso fand man in den Alveolen freiliegende oder von abgestoßenen Epithelien aufgenommene Sporen. Teilweise lagen sie auch dem Epithelbelag der Alveolen fest auf. Ein Einwandern in das Gewebe hatte hier noch nicht stattgefunden; das war erst bei den später getöteten Tieren der Fall, wo sich nur noch wenige innerhalb der Alveolen vorfanden.

Die Brandpilzsporen vermochten also erst am 2. Tag in die Alveolen einzudringen. Worauf dieser Unterschied beruht, ob wirklich beim Aspergillus, und in schwächerem Grade beim Penicillium, eine Giftwirkung im Spiele ist, während die Brandpilzsporen nur durch den Reiz als Fremdkörper wirken, oder ob die Größen- und Formverhältnisse der Sporen dabei in Betracht kommen, das muß ich dahingestellt sein lassen; soviel steht jedenfalls fest, daß auch völlig avirulente Sporen innerhalb relativ kurzer Zeit in die Alveolarsepten einzudringen vermögen.

Nachdem durch diese Versuche nachgewiesen worden war, daß die sämtlichen, trocken verstäubten Sporen mit dem Luftstrom direkt bis in die Alveolen gelangen, habe ich noch einige Versuche mit denselben Sporen bei feuchter Verstäubung angestellt. Gewisse Schwierigkeit bereitete hier die Herstellung der Aufschwemmung, da sich die Sporen bekanntlich sehr schlecht mit Wasser benetzen. Durch Zusatz einiger Tropfen Kalilauge ließ sich diese Schwierigkeit einigermaßen beseitigen.

Die ersten Versuche stellte ich in dem von Findel benutzten Inhalationsturm an. Es zeigte sich aber bald, daß die bis in den oberen Abschnitt des Turms gelangte Sporenmenge zu gering war. Bei den weiteren Versuchen habe ich deshalb einen gewöhnlichen Spray mit Gummigebläse benutzt, mit dem ich die Tiere direkt anblies. Es wurden im ganzen drei Tiere auf diese Weise behandelt, eins wurde sofort, eins nach 3 Stunden und eins nach 6 Stunden getötet. Der Befund unterschied sich in keiner Weise von dem bei der trockenen Verstäubung, nur waren die Sporen weniger zahlreich.

Zum Schluß habe ich noch einige Versuche mit Fütterung von Sporen angestellt, einmal, um zu konstatieren, ob überhaupt ein Übertritt stattfindet, und dann, um den sicher unberechtigten, aber doch viel-

leicht zu erwartenden Einwand zu widerlegen, daß die von mir in der Lunge gefundenen Sporen vom Darme aus resorbiert und auf dem Blutwege in die Lungen gelangt seien.

Die Sporen wurden mit einem Brei von geschabten Rüben vermischt und den Meerschweinchen, nachdem sie 24 Stunden gehungert hatten, vorgesetzt; sie fraßen den Brei gern auf. Die Lungen wurden mikroskopisch und kulturell auf die Anwesenheit von Schimmelpilzen untersucht. Es wurden im ganzen acht Meerschweinchen gefüttert, uud zwar je zwei 14 Tage lang mit Aspergillus fumigatus und mit Brandpilzsporen, je eins 14 Tage lang mit Penicillium glaucum und Aspergillus niger, je eins 7 Tage mit Penicillium glaucum und Aspergillus niger. Trotz dieser lange fortgesetzten Fütterung und der Verwendung kolossaler Dosen war bei keinem der Tiere weder kulturell noch mikroskopisch auch nur eine Schimmelpilzspore in der Lunge nachzuweisen. Ein Übertritt aus dem Darm ins Blut und ein Transport auf dem Blutwege findet also bei Schimmelpilzsporen sicher nicht statt.

Die Resultate der Arbeit lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Schimmelpilzsporen werden, sowohl bei trockener, wie bei feuchter Verstäubung, mit dem Inhalationsstrom direkt bis in die Alveolen transportiert.

Sie vermögen schon innerhalb kurzer Zeit in das Gewebe der Alveolarzwischenwände einzudringen und zwar findet dieses Eindringen auch bei völlig avirulenten Sporen, wenn auch etwas langsamer, statt.

Die Auskeimung der Sporen findet in den Alveolarzwischenwänden, niemals in den Alveolen selbst, statt.

Wie weit sich diese Resultate auf das Verhalten der Tuberkelbazillen übertragen lassen, darüber ist von vornherein nichts zu sagen. Soviel erscheint jedenfalls sicher, daß auch die Tuberkelbazillen mit dem Inspirationsluftstrom in die Alveolen gelangen werden. Ob aber dann die Art ihres Eindringens ins Gewebe in derselben Weise vor sich geht, wie bei den Schimmelpilzen, das ist eine andere Frage, die lediglich auf Grund besonderer Untersuchungen beantwortet werden kann.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Versuche an Meerschweinchen über die Aufnahme inhalierter Tuberkelbazillen in die Lunge.

Von

Privatdozent Dr. **Bruno Heymann,**
Leiter der Wutschutz-Abteilung am Institut.

Die Ermittlung der primären Invasionsstätte inhalierter Tuberkelbazillen kann experimentell dadurch versucht werden, daß man an Inhalationstieren die Bazillen etappenweise auf dem Wege verfolgt, welchen sie nach ihrer Aufnahme vom Nasenrachenraume aus weiterhin nehmen. Für den Nachweis der Bazillen stehen zwei Methoden zu Gebote:

1. die „biologische", — Weiterimpfung der in Betracht kommenden Organe auf Meerschweinchen;
2. die „mikroskopische", — Untersuchung dieser Organe auf Tuberkelbazillen, bzw. auf durch diese hervorgerufene Gewebsveränderungen.

Nach beiden Richtungen liegt bereits einiges Material vor: Max Wolff[1] hat in einer Diskussionsbemerkung zu Westenhoeffers Vortrag „Über die Wege der tuberkulösen Infektion im kindlichen Körper" berichtet, daß er Tiere unmittelbar nach der Inhalation tuberkelbazillenhaltigen Materials getötet, mit den Lungen dieser Tiere andere infiziert habe, und daß sich die Lungen bei der einen Versuchsreihe in 75 Prozent, bei einer anderen in 100 Prozent tuberkelhaltig erwiesen haben. Ausführlichere Mitteilungen über diese Versuche sind bisher nicht erschienen. Wolff zieht aus ihnen den Schluß, daß „die primäre direkte Infektion des Respirationsapparates auf dem Wege der Einatmung als die hauptsächlichste Quelle der Infektion angesehen werden muß".

---

[1] Max Wolff, *Berliner klin. Wochenschr.* 1904. S. 256.

Weleminsky[1] ließ ein Kaninchen zusammen mit zwei Meerschweinchen 1/2 Stunde lang einen Tuberkelbazillenspray atmen, tötete es unmittelbar danach und brachte ein Stück Lunge einem Meerschweinchen unter die Haut. Dieses blieb völlig gesund, nach Weleminsky „ein Beweis, daß die Bazillen überhaupt nicht bis in die Lunge gekommen waren". Ein solcher Schluß ist indessen nicht statthaft. Ganz abgesehen davon, daß das Ergebnis eines einzigen Versuchs stets nur mit äußerster Zurückhaltung verwertbar ist, erfordert der vorliegende Versuch noch eine ganz besonders vorsichtige Beurteilung: Zunächst ist die Technik der Weiterimpfung eine ungeeignete. Wie die unten besprochenen Versuche von Bartel und Neumann[2] beweisen, kann die subkutane Verimpfung ganzer Gewebsstücke selbst bei tuberkelbazillenreichen Material versagen. Nun sind aber alle weiteren Angaben über die Versuchsbedingungen so wenig genau, daß gar keine Möglichkeit besteht, die Menge der von dem Kaninchen etwa inhalierten Bazillen auch nur annähernd abzuschätzen, sondern man ist in dieser wichtigen Frage auf Vermutungen angewiesen. Da Weleminsky an anderer Stelle[3] ausdrücklich darauf hingewiesen hat, daß bei Inhalationsexperimenten zur besseren Nachahmung der natürlichen Verhältnisse geringe Dosen von Infektionsmaterial besonders geeignet seien, so läßt sich annehmen, daß auch bei diesem Versuch nur relativ wenige Bazillen versprayt, und damit die Aussichten für ihren Nachweis noch vermindert wurden. Vielleicht hat ferner der Mangel einer Fixierung der Versuchstiere während der Inhalation in diesem Sinne erheblich mitgewirkt. Wenn man den Kopf der Tiere nicht irgendwie, wenn auch in schonendster Weise und in möglichst ungezwungener Stellung, fixiert, so kommt es leicht dazu, daß durch enges Aneinanderschmiegen der Tiere, Verkriechen des Kopfes in eine dem Spray abgewandte Ecke und dgl. die Aufnahme des Spraynebels erschwert wird. Dieses Moment kann bei dem Kaninchen sehr wohl eine Rolle gespielt haben, wenn auch die zur Kontrolle dienenden Meerschweinchen erkrankten. Vor allem aber steht das Ergebnis dieses Versuchs zu den positiven Resultaten sehr vieler analoger Experimente anderer Forscher durchaus im Widerspruch. Trotz alledem hat Weleminsky aus seinem einen negativen Ergebnis weitgehende, allgemeine

[1] Weleminsky, Zur Pathogenese der Tuberkulose. Autoreferat. Aus dem Sitzungsberichte des Vereins deutscher Ärzte in Prag, 3. März 1905. *Prager med. Wochenschrift.* 1905. XXX.

[2] Bartel und Neumann, Über experimentelle Inhalationstuberkulose beim Meerschweinchen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906. Bd. XIX.

[3] Weleminsky, Zur Pathogenese der Lungentuberkulose. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1905. Nr. 31 u. 32.



Folgerungen über die Infektionswege der inhalierten Bazillen, selbst auch für den Menschen, abgeleitet, und diesen Folgerungen haben sich, offenbar ohne Nachprüfung und ohne Würdigung der unzulänglichen Grundlage des Versuchs, merkwürdigerweise zahlreiche andere Autoren angeschlossen.

Kovács[1] ließ junge Meerschweinchen in zwei Versuchsreihen „zweierlei Infektionsstoff in einer geeigneten Glocke verstäubt einatmen; bei der ersten Gruppe wurde mehrere Tage hindurch im Vakuum bei Zimmertemperatur getrocknetes und so verriebenes und zerstäubtes Sputum 3 Minuten lang inhaliert, und zwar ist insgesamt 10 ^{ccm} Sputum getrocknet, verrieben und durch 8 Tiere eingeatmet worden; die zweite Gruppe hat unter denselben Bedingungen mit Zigarrenasche vermengte Tuberkelbazillen 2 Minuten lang eingeatmet, wobei wieder die Asche einer Zigarre mit 1 ^{cg} virulenten Kulturmaterials und etwas pulverisiertem Sputum gut vermengt verwendet wurde. — Von beiden Gruppen wurden nach der Inhalation je zwei Tiere getötet, um den Respirationstrakt auf die Gegenwart von hineingelangten Keimen zu prüfen. — Diese Untersuchung der Lungen wurde mittels Verfertigung mehrerer Quetschpräparate und Verimpfung von Lungenstücken in die Bauchhöhle durchgeführt."

Angesichts der vielfach irrtümlichen Verwertung der Kovácsschen Versuchsergebnisse habe ich die — hier ausschließlich interessierenden — Inhalationsversuche nach den Originalprotokollen in Tabelle I kurz zusammengestellt. Am bedeutsamsten ist hiernach der direkte Nachweis von Tuberkelbazillen (einmal) im Kehlkopf und (zweimal) in der Lunge sofort nach der Inhalation. Bemerkenswert ist ferner die Beschränkung der pathologischen Befunde ausschließlich auf die Submaxillar-, Cervical-, Tracheal-, Bronchialdrüsen und die Lungen, während am Intestinaltraktus und seinen regionären Drüsen Abnormes nicht gefunden wurde. Allerdings hat sich Kovács offenbar nur mit ihrer makroskopischen Besichtigung begnügt. Hier wie auch bei der Untersuchung der in der Tabelle aufgeführten Organe wäre eine ausgedehntere Anwendung der Verimpfung auf andere Tiere erwünscht gewesen. Nur in zwei Fällen, und zwar mit Lungen, ist von ihr Gebrauch gemacht worden; beide Male mit negativem Ergebnis. Dieser, besonders bei dem Tier I, 1 (mit positivem Bazillenbefund im Kehlkopf) auffällige Mißerfolg erklärt sich indes unschwer aus dem wahrscheinlich nicht recht geeigneten Inhalations-

[1] Kovács, Was ergibt sich in bezug auf die Pathogenese der Lungentuberkulose nach Bestimmung der Infektionswege bei Fütterung und Inhalationsversuchen? Zieglers *Beiträge*. 1906. Bd. XL. S. 281.



Tabelle I (nach Kovács Versuchsprotokollen zusammengestellt).

Gruppe	Getötet nach der Inhalation	Makro- und mikroskopische Untersuchung							Weiterverimpfung mit Lunge	Bemerkungen
		Nase und Nasenrachenraum	Epiglottis Stimmbänder	Lunge	Submaxillardrüsen	Cervicaldrüsen	Trachealdrüsen	Bronchialdrüsen		
I, 1	sofort	reichl. Tb.	ganz vereinzelte Tb.	keine Tb.					negativ	
2	sofort	reichl. Tb.	keine Tb.	keine Tb.						
3	nach 6 Tagen			2 Knötchen; Tb.	bohnengr.	vergröß.	vergröß.	vergröß.		
4	„ 6 „ [1]			ohne Bes.					negativ	[1] spontan gestorben
5	„ 37 „			1 Knötchen; Tb.	erbsengr.	vergröß.	vergröß.	vergröß.		
6	„ 54 „			ohne Bes.		vergröß.	vergröß.			
7	„ 61 „			ohne Bes.		vergröß.	vergröß.			
8	„ 62 „			ohne Bes.		vergröß.	vergröß.	vergröß.		
II, 1	sofort	zahlreiche Tb.		vereinzelte Tb.						
2	sofort	Tb., weniger wie bei 1		vereinzelte Tb.						
3	nach 33 Tagen			2 bis 3 Knötchen; Tb.	erbsengr.	erbsengr.		erbsengr.		
4	„ 57 „			3 bis 4 Knötchen; Tb.		kaum vergrößert	kaum vergrößert	bohnengr.		
5	„ 58 „			ohne Bes.				vergröß.; Tb.		
6	„ 64 „			ohne Bes.				erbsengroß; Tb.		
7	„ 64 „			hirsekorngr. Knötchen		erbsengr.		erbsengr.		

material, das infolge der tagelangen scharfen Trocknung wohl nur noch teilweise virulent und außerdem vielleicht zu grobkörnig war; es ist ja eine längst bekannte Tatsache, daß mit trockenem, staubförmigem Material Inhalationsexperimente mit Tuberkelbazillen sehr häufig mißlingen (vgl. die unten abgedruckte Arbeit von Koehlisch). Nur so erklären sich auch die spärlichen positiven Ausschläge überhaupt: Von sechs überlebenden Tieren erweisen sich nur zwei infiziert. Besser war offenbar das Verstäubungsmaterial bei der zweiten Versuchsreihe: Hier sind von fünf überlebenden Tieren vier sicher infiziert, das fünfte hat stark geschwollene Cervical- und Bronchialdrüsen, sowie in der Lunge Knötchen, über deren Natur allerdings weitere Angaben fehlen. Doch sind auch bei diesen Tieren selbst 2 Monate nach der Inhalation die Veränderungen relativ gering. Kovács kommt dadurch, daß er die Erschwerung der Versuchsbedingungen nicht genügend würdigt, zu einer Unterschätzung des „direkten Bazillenimports mit dem Inhalationsstrom" gegenüber der „lymphohämatogenen" Lungeninfektion vom Darm aus, welche ihm bei Verfütterung großer Dosen Tuberkelbazillen-Reinkultur mehrfach gelang. Er hätte sicher ganz andere Eindrücke aus seinen Versuchsreihen gewonnen, wenn er zur Inhalation einen Spray feiner Tröpfchen benutzt hätte, oder einen künstlich aufgewirbelten, ausgewählten Staub, wie ihn Koehlisch (siehe unten) benutzte.

Bartel und Neumann[1] setzten alte und junge Meerschweinchen in einem besonderen Inhalationsapparat einem Spraynebel von Tuberkelbazillen-Reinkulturaufschwemmung verschieden starker Konzentration (1 mg Kultur Menschentuberkelbazillen pro Kubikzentimeter in $^1/_8$-, $^1/_{10}$- und $^1/_{16}$ prozentiger Verdünnung) 2 bis 5 Minuten lang aus, töteten die Tiere verschieden lange nach der Inhalation und untersuchten die in der Tabelle II aufgeführten Organe makro- und mikroskopisch, sowie durch subkutane Weiterimpfung von Organstücken in toto. Für die Lungen erwies sich letzteres Vorgehen als unanwendbar; die so geimpften Tiere gingen in kurzem an schwerem Hautemphysem usw. zugrunde. Die Verfasser haben daher weiterhin die Lungenstücke „mit Bouillon oder destilliertem Wasser verrieben, die Emulsion filtriert und das Filtrat verimpft".

Unter Weglassung der makro- und mikroskopischen Befunde, welche nur einmal [bei Reihe I, 5 in der angegebenen Weise] von dem Impfergebnis abweichen, habe ich wiederum aus den Originalprotokollen die Resultate der Weiterimpfungen in Tabelle II zusammengestellt. Es zeigt sich, daß die Lungen von 20 Inhalationstieren nur neunmal die geimpften

[1] Bartel und Neumann, Über experimentelle Inhalationstuberkulose beim Meerschweinchen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906. Bd. XIX. Nr. 7 u. 8.



Reihe	Inhalationstier		Weitergeimpftes Tier mit:						Bemerkungen
	hat inhaliert	ist getötet	Tonsillen	Halsdrüsen	Bronchialdrüsen	Trachealstück	Lungen	Mesenterialdrüsen	
Ia, 1	[1]5 Min. $^1/_{10}$ %	sofort	vorz. gest.	—	—	vorz. gest.	vorz. gest.		[1] Sämtlich ältere Tiere.
2	desgl.	nach 24 Stdn.	—	—	—		desgl.	—	
3	"	" 4 "	—	—	—	—	+	—	
4	"	" 8 "	—	—	+	—	+	—	
5	"	" 12 "	—	—	+	?	+	?[2]	[2] Mikroskop. Tb. In der Leber Tuberkel.
6	"	" 20 "	--	+	+		+	+	
7	"	" 22 "							Weitergeimpfte Tiere spontan mit vorgeschrittener Tuberkulose der Brust- und Bauchorgane gestorben.
8	"	" 25 "							
9	"	" 31 "							
10	"	" 56 "							
b, 1	3 Min. $^1/_{16}$ %	sofort					—		
2	desgl.	nach $1^1/_2$ Stdn.					—		
3	"	" 24 "					—		
4	"	" 24 "					—		
IIa, 1	[3]2 Min. $^1/_8$ %	nach 2 Tgn.	—	—	—		+	—	[3] Sämtlich jüngere Tiere.
2	desgl.	" 8 "		—	+		+	—	
3	"	" 21 "							Weitergeimpfte Tiere spontan mit vorgeschrittener Tuberkulose der Brust- und Bauchorgane gestorben.
4	"	" 22 "							
b, 1	2 Min. $^1/_{16}$ %	" 7 "	—	—	—		—	—	
2	desgl.	" 12 "	—	—	—		—	—	
III, 1	[4]5 Min. $^1/_{10}$ %	sofort	—	—	—	—	—		[4] Sämtlich junge Tiere.
2	desgl.	nach 20 Stdn.	—	—	—	—	—	—	
3	"	" 5 Tgn.	—	—	—	—	—	—	
4	"	" 12 "	—	—	—	—	—	—	
5	"	" 21 "	—	—	—	—	—	—	
6	"	" 85 "							Weitergeimpftes Tier mit Tuberkul. der Brust- und Bauchorgane spontan gestorben.
IV, 1	[5]5 Min. $^1/_{10}$ %	sofort	+				+		[5] Sämtlich junge Tiere.
2	desgl.	"	+				+		
3	"	"	+				+		

Tiere infiziert haben, und zwar, mit Ausnahme der Versuchsreihe IV, frühestens erst 2 Tage nach der Inhalation. Als Ursache für diese auffälligen Resultate haben Bartel und Neumann selbst ungenügende Zerkleinerung des Lungengewebes, zu starke Verdünnung und die Filtration des Impfmaterials erkannt. Als sie bei der Reihe IV die Lungen, „mit etwas Quarzsand und Wasser in toto fein zerrieben und die ganze Emulsion ohne vorheriges Filtrieren je einem Meerschweinchen subkutan injizierten", erwiesen sich die Lungen sofort nach der Inhalation sämtlich tuberkelbazillenhaltig. Der Einwand ungeeigneter Technik trifft aber auch alle übrigen Weiterimpfungen der ersten drei Reihen; denn auch für sie stellt die Reihe IV einen ausschlaggebenden Kontrollversuch dar: In letzterer ergeben die Tonsillen nach gleicher Vorbereitung wie die Lungen durchwegs positive, bei den drei anderen Reihen durchwegs negative Resultate. Bei den Versuchsreihen I b und II b dürfte neben diesen technischen Mängeln wohl noch eine allzu kleine Inhalationsdosis für die negativen Ergebnisse verantwortlich zu machen sein. Unter diesen Umständen fällt es schwer, aus den Versuchsreihen weitergehende Schlüsse abzuleiten, wenn man nicht gerade geneigt ist, den Autoren auf das unsichere Gebiet der „lymphoid hyperplastischen Drüsenveränderungen mit negativem Impfversuch" zu folgen. Beachtenswert ist immerhin, daß die Bazillen stets zuerst in den Lungen, dann, nach 8 Tagen, in den Bronchialdrüsen und erst nach 12 Tagen auch in den Mesenterialdrüsen nachzuweisen waren.

Ein sicheres Urteil darüber, ob inhalierte Tuberkelbazillen wesentlich auf direktem Wege die Lungen erreichen und infizieren oder erst nach der Passage durch die lymphatischen Organe des Rachens und seiner Adnexe oder des Darmes, läßt sich demnach auf Grund der vorliegenden Versuche nicht fällen. — Wohl können wir uns aus analogen Versuchen mit feinsten Körperchen und mit anderen Bakterien eine vorläufige Ansicht bilden, und diese lautet zweifellos zugunsten des direkten Imports. Arnold[1] hat in seinen bekannten Untersuchungen den Beweis geführt, daß feinste Stäubchen in die Tiefe des Lungenparenchyms inspiriert werden; verschiedenste Autoren haben nach ihm diese Ergebnisse bestätigt, in neuester Zeit die zahlreichen in Ballins vorstehender Arbeit aufgeführten Forscher. Ballin konnte bei seinen Inhalationsversuchen mit Schimmelpilzsporen auch durch mikroskopische Untersuchung den Weg der Pilzsporen verfolgen; er fand sie ausnahmslos in reichlicher Menge in den Alveolen und bereits nach kurzer Frist im interstitiellen Gewebe. — Daß ebenso auch feinste Tröpfchen beim Atmen direkt bis

[1] Arnold, *Untersuchungen über Staubinhalation u. Staubmetastase.* Leipzig 1885.

in die Alveolen gelangen, haben Versuche von von Schrötter[1] jun. und Heryng[2] gezeigt, welche gefärbte Flüssigkeiten versprayten. Für mit Bakterien beladene Tröpfchen ist von Buchner[3], Hildebrandt[4], Wyssokowitsch[5], Nenninger[6], Paul[7], Hartl und Herrmann[8] durchaus das gleiche Verhalten festgestellt worden. Die von Paul eingehend erörterten und nachgeprüften theoretischen Bedenken Saengers[9] sowie Buttersacks[10] werden durch die Ergebnisse hinfällig. Es ist in der Tat kaum zu verstehen, wie nach dem positiven Ausfall so unzähliger Versuche mit analogen Elementen manche Autoren nun gerade für Tuberkelbazillen doch noch die Möglichkeit des direkten Weges in die Lungen in Abrede stellen oder nur „unter durchaus unnatürlichen Bedingungen" zugeben. Da jedoch dieser Einwand eine endgültige Widerlegung bislang nicht erfahren hat, da namentlich die quantitative Abstufung der Infektionsdosis und das Vermeiden reichlich vorhandener Versuchsfehler in den bisherigen Experimenten nicht genügend berücksichtigt war, habe ich versucht, die bestehende Lücke auszufüllen, und berichte im folgenden über einige speziell mit dem Tuberkelbazillus angestellte Versuchsreihen, bei welchen ich mich zum Nachweis der Bazillen teils der biologischen, teils der mikroskopischen Methode bedient habe.

I. Versuche mit biologischer Prüfung.

Zu den Versuchen wurde der von Findel[11] beschriebene Inhalationsapparat benutzt, in welchem die Versuchstiere (Meerschweinchen von 300 bis 500 ^{grm} Gewicht) ohne jede Fesselung in durchaus natürlicher Weise einem feinsten, aus einer Tuberkelbazillenaufschwemmung entwickelten,

[1] v. Schrötter jun. Nach freundl., durch Tafeln belegter Mitteilung nicht veröffentlichter Vorversuche zu der gemeinsam mit Kapralik verfaßten Arbeit über Tuberkulininhalationen. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1904. Nr. 21.

[2] Heryng, *Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der Kehlkopfkrankheiten.* Berlin 1905.

[3] Buchner, *Archiv für Hygiene.* 1888. Bd. VIII.

[4] Hildebrandt, *Beiträge zur pathol. Anatomie.* Bd. II.

[5] Wyssokowitsch, *Mitteilungen* aus Dr. Brehmers Heilanstalt in Görbersdorf. 1889.

[6] Nenninger, *Diese Zeitschrift.* 1901. Bd. XXXVIII.

[7] Paul, *Ebenda.* 1902. Bd. XL.

[8] Hartl und Herrmann, *Wiener klin. Wochenschrift.* 1905. Nr. 30.

[9] Saenger, *Münchener med. Wochenschrift.* 1901. Nr. 21. — Virchows *Archiv.* Bd. CLXXIX.

[10] Buttersack, *Zeitschrift für klin. Medizin.* Bd. XXXIX.

[11] Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. *Diese Zeitschrift.* 1907. Bd. LVII.



Spraynebel ausgesetzt wurden und dabei eine quantitativ berechenbare Menge Bazillen einatmeten. Die Aufschwemmung wurde stets frisch mit Menschentuberkelbazillen in einer Konzentration von 0·5 oder 0·1 mg Kultur pro Kubikzentimeter destillierten Wassers hergestellt und hierbei auf homogene Verteilung der Bazillen peinlichst geachtet. Die Inhalationsdauer belief sich auf 5 Minuten (in der 2. Versuchsreihe), auf 10 (in der 1.) und auf 50 Minuten (in der 3. Versuchsreihe); die Zeiten und Konzentration entsprachen nach der Findelschen Rechnung der Aufnahme von etwa 10000 Bazillen in der ersten Reihe, von 100000 Bazillen in der zweiten und von 1 Million in der dritten. — Nach beendeter Inhalation wurden die Tiere herausgenommen und je eins nach 1 Stunde, nach 12, 24, 3 × 24 und 6 × 24 Stunden durch Nackenschlag getötet. Nach Befeuchtung des ganzen Felles mit 5 Promille Sublimatlösung und seiner vorsichtigen Entfernung von der Brust- und Bauchfläche erfolgte sodann mit immer gewechselten, sterilen Instrumenten die Eröffnung der Brusthöhle und die Herausnahme der Brustorgane im ganzen. Nun wurden von den Lungen zunächst die äußersten Zipfel der Unterlappen („Lungenzipfel"), hierauf, unter Umgehung der Partien an der Lungenwurzel, noch größere Stücke von den einzelnen Lappen („Lungenrest") abgetragen, schließlich die Bronchialdrüsen vorsichtig von der Trachea abpräpariert, und diese drei Materialien gesondert in sterilen Porzellanmörsern unter Zusatz von steriler Kochsalzlösung so fein zerrieben, daß selbst von dem Lungenrest fast die gesamte Masse mittels Pravazspritze mit weiter Kanüle Meerschweinchen injiziert werden konnte. Die Tiere vertrugen die Injektion sehr gut; kein einziges von ihnen ist kurz nach der Injektion oder aus anderer Ursache vorzeitig zugrunde gegangen. Die Obduktionsbefunde sowie die Versuchsbedingungen im einzelnen ergeben sich aus den nachfolgenden Protokollen und Tabellen.

Versuchsreihe I.

Fünf Tiere inhalieren in je 10 Minuten langer Sitzung je 10000 Tuberkelbazillen, werden nach den oben genannten Zeiten getötet und ihre Brustorgane in der beschriebenen Weise auf Meerschweinchen weitergeimpft. Die Termine ihres spontanen Todes bzw. ihrer Tötung sowie die Sektionsergebnisse sind in Tabelle III zusammengestellt. Aus derselben geht hervor, daß die Lungen selbst in den periphersten Teilen bereits 1 Stunde nach der Inhalation und ebenso zu allen späteren Terminen Tuberkelbazillen enthalten, während sie in den Bronchialdrüsen erst nach 3 Tagen nachzuweisen waren. Sehr auffällig ist es, daß nach 6 Tagen die Bronchialdrüsen wiederum ein negatives Impfergebnis haben.



Tabelle III. Versuchsreihe I.

Verimpftes Organ	Ergebnis der Weiterimpfung des Organs, welches entnommen war nach: 1 Stunde	12 Stunden	24 Stunden	3 × 24 Stunden	6 × 24 Stunden
Lungenzipfel	+ geimpft 22. III., getötet 3. VII. 07. Inguinaldrüsen kirschgroß, verkäst. Netz zahlreiche verkäste Tuberkel. Milz desgl. Lungen mäßige Tuberkulose. Bronchialdrüse kirschgroß	+ geimpft 22. III., getötet 3. VII. 07. Im Netz zahlr. Tuberkel. Milz stark vergrößert, zahlr. Tuberkel. Lungen zahlreiche Tuberkel. Bronchialdrüsen mäßig, Inguinaldrüsen kaum vergrößert	+ geimpft 23. III., gest. 29. VI. 07. Netztuberkulose, Aszites. Milz etwas vergr., Tuberkel. In der Lunge einige kleinere Tuberkel	+ geimpft 25. III., gest. 22. V. 07. Beide Inguinaldrüsen mäßig geschwollen. Netz zahllose Tuberkel. Milz weich, groß, zahlreiche Tuberkel. Leberdrüse kirschgr., hart. Lungen zahlr. Tuberkel. Bronchialdr. mäßig geschw.	+ geimpft 28. III., gest. 18. VI. 07. Sehr schwerer Aszites. Ausgebreitete Netz-, Leber- und Milztuberkulose. In der Lunge gleichfalls sehr zahlreiche Tuberkel. Bronchialdrüsen stark geschwollen
Lungenrest	+ geimpft 22. III., getötet 3. VII. 07. Linke Inguinaldr. kirschkerngroß, verkäst. Netz zahlreiche erbsengroße und kleinere Tuberkel. Milz u. Portaldrüse vergrößert. Lunge mäßig viele Tuberkel. Bronchialdrüsen vergrößert	+ geimpft 22. III., gest. 29. V. 07. Starker Aszites. Allgemeine Abdominaltuberkulose. Lungen gleichfalls sehr zahlreiche Tuberkel. Bronchialdrüsen mäßig geschwollen	+ geimpft 23. III., gest. 29. IV. 07. Hautödem, starker Aszites, Pleuritis, Perikarditis. Im Netz massenhaft Tuberkel. Sehr vergrößerte Leber. In der Lunge einzelne Tuberkel	+ geimpft 25. III., gest. 17. VI. 07. Impfstich verkäst. Netz mäßig viele Tuberkel. Milz ebenso. Leberdrüse mäßig geschw. Lungen viele Tuberkel	+ geimpft 28. III., gest. 1. VII. 07. Schwerer Aszites. Allgemeine Abdominaltuberkulose. Lungen zahlreiche Tuberkel
Bronchialdrüsen	— geimpft 22. III., getötet 3. VI. 07. Nichts Abnormes	— geimpft 22. III., getötet 3. VII. 07. Nichts Abnormes	— geimpft 23. III., gest. 3. VII. 07. Nichts Abnormes	+ geimpft 25. III., gest. 31. V. 07. Starker Aszites. Im Netz massenhaft Tuberkel. Stark vergrößerte Leber und Milz. In der Lunge mäßig viele Tuberkel	— geimpft 28. III., gest. 1. V. 07. Keine Inguinal- oder Leberdrüsenschwellung. Milz schlaff u. klein. Lungen beide pneumonisch, bes. Oberlappen. Nirgends etwas Tuberkuloseverdächtiges



Tabelle IV. Versuchsreihe II.

Verimpftes Organ	Ergebnis der Weiterimpfung des Organs, welches entnommen war nach: 1 Stunde	12 Stunden	24 Stunden	3 × 24 Stunden	6 × 24 Stunden
Lungen-zipfel	+ geimpft 19. III., getötet 3. VII. 07. Verkäster bohnengr. Knoten an d. Impfstelle. Tuberkel im Netz. Milz enorm vergrößert, massenhaft Tuberkel. Leberdrüse kirschkerngroß, verkäste Lunge, zahlreiche Tuberkel	+ geimpft 20. III., gest. 28. VII 07. Inguinaldrüsen kirschgroß, verkäst. Im Netz massenhaft Tuberkel; ebenso in Leber und Milz. Lunge zahlr. Tuberkel	+ geimpft 20. III., gest. 22. IV. 07. Sehr schwere allgemeine Abdominaltuberkulose. Auch in der Lunge sehr zahlreiche Tuberkel. Bronchialdrüsen stark vergrößert	+ geimpft 22. III., gest. 2. VI. 07. Im Netz, Leber und Milz sehr zahlreiche Tuberkel. Auch in der Lunge zahlr. kleine Tuberkel	+ geimpft 25. III., gest. 23. VI. 07. Sehr schwere allgemeine Tuberkulose, bes. des Netzes, der sehr vergrößerten Leber und Milz. Auch in der Lunge zahlr. Tuberkel
Lungenrest	+ geimpft 19. III., getötet 3. VII. 07. Stichkanal verkäst. Schwere Tuberkulose der Milz, der Leber und des Netzes. Auch in der Lunge zahlreiche Tuberkel. Inguinaldrüsen mäßig vergrößert	+ geimpft 20. III., gest. 12. VI. 07. Inguinaldrüsen bohnengroß, verkäst. Schwere Tuberkulose des Netzes, der Milz u. der Leber. In der Lunge zahlreiche Tuberkel	+ geimpft 20. III., gest. 13. VI. 07. Inguinaldrüsen stark geschw., verkäst. Netz verdickt, mäßig viel Tuberkel. Milz zahlr. Tuberkel. Leberdrüse geschwoll. Eierstöcke mit gelblichem Exsudat erfüllt	+ geimpft 22. III., gest. 13. VI. 07. Inguinaldrüsen stark geschwollen, verkäst. Leberdrüse vergrößert. In Milz und Netz zahlreiche Tuberkel, ebenso in der Lunge	+ geimpft 25. III., gest. 10. VI. 07. Sehr schwere Tuberkulose der Abdominalorgane; in der Lunge gleichfalls zahlr. Tuberkel
Bronchial-drüsen	— geimpft 19. III., getötet 3. VII. 07. Nichts Abnormes	— geimpft 20. III., getötet 3. VII. 07. Nichts Abnormes	— geimpft 20. III., getötet 3. VII. 07. Nichts Abnormes	+ geimpft 22. III., getötet 3. VII. 07. Unter der rechten Niere eine erbsengr., verkäste Drüse. Sonst nichts Abnormes	— geimpft 25. III., getötet 3. VII. 07. Nichts Abnormes

Tabelle V. Versuchsreihe III.

Verimpftes Organ	Ergebnis der Weiterimpfung des Organs, welches entnommen war nach:				
	1 Stunde	12 Stunden	24 Stunden	3 × 24 Stunden	6 × 24 Stunden
Lungenzipfel	+ geimpft 30. III., gest. 17. VI. 07. Schwerste Abdominaltuberkulose mit Einschluß der Urogenitalorgane. Auch in der Lunge sehr zahlreiche Tuberkel	+ geimpft 1. IV., gest. 30. V. 07. Sehr schwere, allgem. Tuberkulose, besonders in Netz, Milz, Leber; auch in der Lunge	+ geimpft 1. IV., gest. 29. V. 07. Sehr schwere Abdominal- u. Lungentuberkulose. Stark vergröß. Bronchialdrüsen	+ geimpft 2. IV., gest., 30. IV. 07. Mächtiger Aszites. Netz verdickt, zahlr. Tuberkel. Enorm vergrößerte Milz mit sehr zahlr. Tuberkeln. Schwere Pleuritis. In der Lunge mäßig viele Tuberkel. Bronchialdrüsen geschwollen	+ geimpft 5. IV., gest. 2. V. 07. Starker Aszites. Sehr stark verdicktes, von zahlr. bis erbsengroßen, verkästen Tuberkeln durchsetztes Netz. Sehr große Milz mit zahlr. Tuberkeln u. Infarkten. In Leber ebenso; auch in der Lunge zahlr. Tuberkel. Pleuritis
Lungenrest	+ geimpft 30. III., gest. 2. VI. 07. Stark verdicktes Netz mit zahlr. Tuberkeln. Vergröß. Leber und Milz mit Tuberkeln. In der Lunge mäßig viel Tuberkel	+ geimpft 1. IV., gest. 30. V. 07. Schwere Abdominaltuberkulose. Aszites mäßigen Grades. In der Lunge zahlreiche Tuberkel	+ geimpft 1. IV., gest. 29. V. 07. Sehr schwere Tuberkulose aller Abdominalorgane. Auch in der Lunge zahlreiche Tuberkel	+ geimpft 2. IV., gest. 8. V. 07. Leberdrüse vergrößert. In Netz u. Milz zahlr. Tuberkel. Leber stark vergrößert; zahlr. Tuberkel. Auch in der Lunge zahlr. Tuberkel. Bronchialdrüsen geschwollen	+ geimpft 5. IV., gest. 23. IV. 07. Sehr starker Aszites. Im Netz, in der Milz und Leber zahllose, z. T. verkäste Tuberkel. In der Lunge mäßig viele Tuberkel. Bronchialdrüsen erbsengroß
Bronchialdrüsen	+ geimpft 30. III., gest. 3. VII. 07. Inguinaldrüsen links verkäst. Im Netz zahlreiche, z. T. verkäste Tuberkel. Milz ebenso. In der Lunge einige Tuberkel. Bronchialdrüs. kirschkerngroß	+ geimpft 1. IV., gest. 25. VI. 07. Inguinaldrüs. beiderseits stark vergrößert. Im stark verdickten Netz, in der vergrößerten Leber u. Milz, sowie in der Lunge zahlr. Tuberkel	+ geimpft 2. IV., gest. 29. VI. 07. Sehr stark vergröß. Portaldrüse. Im Netz einige große, verkäste Tuberkel. In Milz, Leber und Lunge mäßig viele Tuberkel. Bronchialdrüs. kirschgroß, nicht verkäst	+ geimpft 2. IV., gest. 8. VI. 07. Im stark verdickten Netz, in Milz und Leber zahlreiche Tuberkel; ebenso auch in der Lunge	+ geimpft 5. IV., gest. 21. V. 07. Enorm vergrößerte Leber mit sehr zahlreichen Tuberkeln. Aszites. Im Netz und in der Milz zahlreiche Tuberkel. Ebenso in der Lunge. Bronchialdrüsen mäßig geschwollen

Versuchsreihe II.

Fünf Tiere inhalieren in je 5 Minuten langer Sitzung je 100000 Tuberkelbazillen. Tötung und weitere Verarbeitung wie in Versuchsreihe I. Die Obduktionsbefunde bei den Impftieren enthält Tabelle IV. Dieselbe stimmt mit Tabelle III vollständig überein. Auch hier erweist sich die Lunge bereits kurz nach der Inhalation und später in allen ihren Teilen infektiös, die Bronchialdrüsen erst nach 3 Tagen. Auch hier haben letztere 6 Tage nach der Inhalation wiederum keinen Impfeffekt.

Versuchsreihe III.

Fünf Tiere inhalieren in je 50 Minuten langer Sitzung je 1000000 Tuberkelbazillen. Ihre Tötung und weitere Verarbeitung erfolgt in gleicher Weise wie in Reihe I und II. Die Ergebnisse der Weiterimpfungen zeigt Tabelle V. Sie weichen insofern von denen der beiden ersten Reihen ab, als nun auch die Bronchialdrüsen kurz nach der Inhalation virulente Tuberkelbazillen beherbergen und durch alle geprüften Zeitintervalle hindurch behalten.

Tabelle VI. Gesamtergebnisse.

Inhalierte Bazillenmenge	Verimpftes Organ	Ergebnis der Weiterimpfung des Organs, welches entnommen war nach:				
		1 Stunde	12 Std.	24 Std.	3×24 Std.	6×24 Std.
10 000	Lungenzipfel	+	+	+	+	+
	Lungenrest	+	+	+	+	+
	Bronchialdrüsen	—	—	—	+	—
100 000	Lungenzipfel	+	+	+	+	+
	Lungenrest	+	+	+	+	+
	Bronchialdrüsen	—	—	—	+	—
1000 000	Lungenzipfel	+	+	+	+	+
	Lungenrest	+	+	+	+	+
	Bronchialdrüsen	+	+	+	+	+

Behufs besserer Übersicht über alle Reihen habe ich die Gesamtergebnisse nochmals in der Tabelle VI vereinigt. Aus ihr sind folgende zusammenfassende Schlüsse abzuleiten:

1. In den Lungen mittelgroßer Meerschweinchen sind 1 Stunde und später nach der Inhalation eines tuberkelbazillenhaltigen Spraynebels selbst bei mittleren Dosen (10000 Bazillen) stets Tuberkelbazillen nachzuweisen und zwar auch in den periphersten Partien der Lungenbasis.

2. In den Bronchialdrüsen sind bei mittleren Dosen (10000 und 100000 Bazillen) erst 3 Tage nach der Inhalation Tuberkelbazillen nachzuweisen, nach 6 Tagen wieder nicht mehr. Ob sie inzwischen vernichtet oder weitergewandert sind, ist nach den vorliegenden Versuchen nicht zu entscheiden.

3. Dagegen sind bei hohen Dosen (1000000 Bazillen) auch in den Bronchialdrüsen bereits 1 Stunde nach der Inhalation Tuberkelbazillen nachzuweisen und verschwinden nicht mehr aus ihnen. Ob und wie schnell vielleicht ein Teil von ihnen gleichzeitig nach anderen Organen gelangt, müssen weitere Versuche lehren. —

II. Mikroskopischer Nachweis.

Die Erforschung der primären Ansiedlungsstätte inhalierter Tuberkelbazillen durch mikroskopische Untersuchung der in Betracht kommenden Organe begegnet erheblichen Schwierigkeiten. Am natürlichsten erscheint es, die Bazillen selbst in gewissen Zeitabständen nach der Inhalation aufzusuchen und so ihren anfänglichen Sitz und ihr weiteres Schicksal zu verfolgen. Allein dieser nächstliegende Weg hat bisher zu keinem befriedigenden Ziele geführt: Der Bazillennachweis gelang entweder erst in sehr vorgeschrittenen Stadien der Erkrankung, so daß in dem hochgradig veränderten Gewebe weder die ursprünglich eingebrachten Keime noch ihr erster Angriffspunkt feststellbar waren, oder aber er glückte in früheren Stadien, war dann jedoch durch ganz unnatürliche Versuchsbedingungen, insbesondere durch Einführung massenhaften Infektionsmaterials, erzielt und gestattete keinen Rückschluß auf die Vorgänge unter natürlichen Verhältnissen. Will man aber angesichts dieser Mißerfolge auf den Nachweis der Erreger ganz verzichten und sich lediglich mit der Feststellung der durch sie ausgelösten pathologischen Prozesse im Lungenparenchym begnügen, so machen die Zweifel stutzig, welche im Kreise der Pathologen über die ersten Zeichen tuberkulöser Gewebsreaktion herrschen. Ein Teil der Autoren[1] spricht nach Baumgartens Vorgang als frühestes Merkmal der tuberkulösen Infektion das Auftreten zahlreicher Mitosen in fixen Zellen an, ein anderer dagegen, im Sinne Metschnikoffs, die Häufung beweglicher, aus dem Blute stammender Zellen mit phagozytären Eigenschaften, ein dritter — Weigert und seine Schüler — die Läsion der elastischen Gewebselemente. Selbst wenn man sich aber über diese Streitfragen eine bestimmte Ansicht gebildet

[1] Vgl. die ausführliche Literaturübersicht bei Wechsberg. Zieglers *Beiträge*. Bd. XXIX.

hat, so bleibt die Verwertung der vorgefundenen initialen Lungenveränderung für die Frage der primären Ansiedlung der Bazillen noch immer zweifelhaft. Namentlich Orth[1] hat betont, daß auf Grund der histologischen Veränderungen im Lungenparenchym eine sichere Entscheidung über die bronchogene oder metastatische Entstehung der pathologischen Prozesse nicht angängig sei. Dieses Bedenken gegen die ätiologische Bedeutung der histologischen Untersuchungsergebnisse ist so schwerwiegend, daß es uns durchaus wieder auf den ersten Weg, den direkten Nachweis der ersten Etablierung der Bazillen in Inhalationsexperimenten, zurückdrängt. Bei diesen Versuchen liegt freilich eine Hauptschwierigkeit in der richtigen Dosierung. Diese Schwierigkeit durfte ich indes zu überwinden hoffen. Mit Hilfe der im hiesigen Institut ausgebildeten Technik, welche die Inhalationsdosis beliebig zu variieren gestattet, mußte es möglich sein, Material zu gewinnen, in welchem trotz relativ geringer Bazillenzahl deren Nachweis vielleicht nicht allzu schwierig sein würde.

Die Versuchsanordnung war die gleiche wie bei den biologischen Untersuchungen: Gleichzeitig mit den Meerschweinchen, welche für die letzteren verwendet wurden, ließ ich Tiere mittleren Alters serienweise je 50000, 100000 und 1000000 Bazillen inhalieren und tötete sie — zumeist durch Nackenschlag — nach 1 bis 2, 12, 24, 3 × 24, 6 × 24 Stunden und später. Unverzüglich danach ließ ich in die ohne Eröffnung des Thorax freigelegte, kopfwärts abgebundene Trachea durch eine vorsichtig eingestochene Kanüle ca 20 ccm 10 prozentiges Formalin unter ganz geringem Druck einlaufen, wartete etwa 2 Stunden und nahm hierauf die Brustorgane in toto heraus. Die Lungen sind alsdann in natürlicher Lage fixiert und können nun in beliebiger Weise weiterverarbeitet werden. Einzelne Lungenlappen wurden sorgfältig von der Lungenwurzel abgeschnitten, in Alkohol steigender Konzentration gehärtet, im ganzen oder geteilt in Paraffin eingebettet und in Serienschnitte von 10 μ Dicke zerlegt, welche auf dem Objektträger vermittelst 30 prozentigen erwärmten Alkohols und nachfolgenden Einlegens in den Brutschrank von 37° für mehrere Stunden fixiert wurden. Ihre Färbung erfolgte zu allgemeiner Orientierung mit Hämatoxylin und Eosin, zum Nachweis der Bazillen in der üblichen Weise mit Karbolfuchsin (1 Stunde ohne Erwärmen, dann salzsaurer Alkohol 1 bis 2 Sekunden, 60 proz. Alkohol bis zur Mattrosafärbung) und Methylenblau. Auch kompliziertere, auf das Studium bestimmter Gewebsbestandteile, wie der Mitosen und elastischen Fasern,

---

[1] Orth, Diskussionsbemerkung zu Westenhöffers Vortrag. *Berliner klin. Wochenschrift.* 1904. Nr. 8. S. 203.

gerichtete Färbemethoden habe ich angewandt, werde jedoch über sie und über die mit ihnen gewonnenen Ergebnisse in einer späteren Arbeit berichten und mich in dieser Mitteilung wesentlich auf die Befunde beschränken, die für die Frage der primären Bazillenansiedlung bedeutsam sind.

Während ich in den Schnittserien der Tiere mit einer Inhalationsdosis von 50000 und 100000 Bazillen in frühen Stadien trotz deutlicher Gewebsveränderungen fast stets vergeblich nach Bazillen suchte, fanden sich in den mit 1 Million Bazillen infizierten Lungen in mehreren Serien Tuberkelbazillen in genügender Anzahl und in so frühem Stadium, daß ich über die ersten Vorgänge nach der Inhalation der keimhaltigen Spraytröpfchen eine sichere Orientierung gewinnen konnte. — In der Lunge eines 2 Stunden nach der Inhalation getöteten Tieres fand ich zunächst im Epithelbelag der kleineren und kleinsten Bronchien hier und da Zellen, welche ohne nachweisbare Schädigung Tuberkelbazillen, manchmal in erheblicher Anzahl (10 bis 15), enthielten. Zumeist waren es pigmenthaltige, nur selten pigmentfreie Zellen, welche die Bazillen beherbergten. Gelegentlich erhob sich eine tuberkelbazillenhaltige Zelle, namentlich wenn sie mit reichlichem Pigment und zahlreichen Bazillen erfüllt war, etwas über das Niveau der übrigen hervor, andere ragten weit darüber hinaus, andere hingen nur noch mit einer schmalen Brücke mit dem Epithelsaum zusammen, andere endlich waren gänzlich von ihm abgelöst und lagen flach auf dem Flimmerbesatz der noch haftenden Zylinderzellen. Manchmal hatten sich mehrere Zellen im Zusammenhang völlig abgelöst und so eine größere Epithellücke, zurückgelassen. Solche freie Zellen enthielten fast durchgehends außerordentlich zahlreiche Bazillen und sehr viel Pigment. Bei vielen von ihnen ist nach Gestalt, Struktur und Lagerung die Herkunft vom Bronchialepithel zweifellos. Manche von ihnen haben eine ausgesprochen flache Form und dürften dem respiratorischen Plattenepithel der tiefer gelegenen Luftwege zuzurechnen sein. Nur selten habe ich tuberkelbazillenhaltige Zellen beobachtet, deren kleinere, rundlichere Gestalt und gelappter, dunkel gefärbter Kern auf ihre Leukozytennatur schließen ließ; Staub war in ihnen sehr selten vorhanden. Besonders zahlreiche tuberkelbazillenhaltige Zellen fanden sich in einer Schnittserie, welche gerade in günstiger Weise durch die Teilungsstelle eines etwas größeren Bronchus in seine feineren Äste verlief, an der inneren Scheitelpartie der Gabel. An solchen Stellen habe ich auch subepithelial gelegene, bazillenhaltige Zellen — meist pigmenthaltige, epitheloide — in geringer Zahl angetroffen. Ganz vereinzelt fanden sich endlich noch Tuberkelbazillen, die anscheinend frei auf oder zwischen den Zellen lagen, einige Male gleichfalls bereits unterhalb der Epitheldecke.



Analoge, nur quantitativ stetig abnehmende Befunde bieten die weiteren Luftwege bis zu den Alveolen hin. Während sich in den Bronchioli respiratorii noch relativ zahlreiche Tuberkelbazillen finden, werden sie in dem Ductuli alveolares und den Alveolen selbst spärlich und liegen nur zu 1 bis 2, selten einmal bis 4 in einer Zelle. Fast stets handelt es sich hier um pigmenthaltige, platte Zellen, welche meist im Niveau der Epitheldecke liegen und ganz unzweifelhaft in das Zellmosaik derselben hineingehören. Manche sind mehr oder weniger von ihren Nachbarn losgelöst und liegen dann, gelegentlich anscheinend frei, im Lumen der Alveole. Öfters sind mehrere Epithelien derselben Alveole abgehoben und erfüllen ihren Hohlraum; in solchen Fällen gesellen sich zu ihnen manchmal noch einige rote Blutkörperchen. Höchst selten habe ich Bazillen gefunden, welche einer Epithelzelle offenbar nur auflagen; es ist vielleicht nicht ohne Bedeutung, daß dies stets pigmentfreie Zellen waren. Einmal sah ich eine pigmenthaltige Epithelzelle, welche den Bacillus nur zur Hälfte beherbergte, während der Rest noch frei ins Lumen der Alveole hineinragte. In seltenen Fällen fand sich eine als Leukozyt sicher erkennbare, bazillenhaltige Zelle zwischen den Epithelien oder im Innern der Alveole, einmal in dichtester Nähe eines Kapillargefäßchens und nur durch dessen einschichtige Endothelwand von seinem Lumen getrennt. Im interalveolären Gewebe sind, ähnlich wie an den Bronchien und Bronchiolen, vereinzelte bazillenhaltige epitheloide und leukozytäre Elemente sowie anscheinend freie Bazillen anzutreffen.

Diese Bilder stimmen gut überein mit den von Morel und Dalous[1], Herxheimer[2] sowie Watanabe[3] erhobenen Befunden nach intratrachealer Injektion von Tuberkelbazillenemulsionen an denjenigen Stellen, an welche relativ mäßige Mengen von Bazillen hingelangt waren. Sie sind nicht anders zu deuten, als daß die inhalierten Tuberkelbazillen hauptsächlich direkt an die Epithelzellen herantreten, von ihnen aufgenommen werden und in ihnen entweder ins Lumen der Lufträume oder ins tiefere Gewebe gelangen. Daneben findet eine Aufnahme von Bazillen durch Leukozyten und eine anscheinend freie Einlagerung von Bazillen im Gewebe statt. Über das fernere Schicksal der Bazillen werden weitere, bereits im Gange befindliche Untersuchungen Aufschluß geben. Nach den geschilderten Befunden muß die Möglichkeit zur Tuberkelbildung innerhalb der Luftwege, in den Alveolen und Bronchien ebensogut wie in den interstitiellen Gewebspartien und ihre Weiterverschleppung aus

[1] Morel et Dalous, *Arch. de méd. expér.* 1901.
[2] Herxheimer, Zieglers *Beiträge.* Bd. XXXIII.
[3] Watanabe, *Ebenda.* Bd. XXXI.

diesen auf dem Lymphwege zugegeben werden. Welcher von diesen Wegen der auch unter natürlichen Verhältnissen beschrittenste ist, und ob er vielleicht nach Tierart, Alter, Infektionsart usw. stark wechselt, das müssen besondere Untersuchungen lehren. Hier kam es mir zunächst nur darauf an, durch den direkten mikroskopischen Nachweis der inhalierten Bazillen in den Alveolen und feinsten Bronchien einen ganz zweifellosen Beweis dafür zu erbringen, daß die Inhalation die beigemengten Tuberkelbazillen unmittelbar an die Stätte schafft, an der bzw. von der aus die Wucherung der Bazillen und die Entwicklung des Tuberkels beginnen kann.

Es ist demnach mit völliger Eindeutigkeit erwiesen, daß inhalierte Tuberkelbazillen mit Leichtigkeit auf direktem Wege in die Lungen gelangen. Dieses Resultat steht durchaus im Einklang mit den Ergebnissen älterer und neuerer im hiesigen hygienischen Institut gemachten Beobachtungen über die sichere und schnelle Erzeugung einer ausgedehnten Lungentuberkulose durch Inhalation versprayter Aufschwemmungen von Tuberkelbazillenkultur oder phthisischem Sputum. Von ganz besonderer Beweiskraft ist unter diesen Beobachtungen die Erzeugung von Lungentuberkulose an tracheotomierten Tieren, bei denen jeder andere Infektionsweg ausgeschlossen war, in der kürzesten Frist, die überhaupt bei Tuberkuloseexperimenten vorkommt (Findel).[1] Bei keinem anderen Infektionsmodus geht die Entwicklung der Lungentuberkulose mit solcher Schnelligkeit vor sich, wie nach der Inhalation mäßiger Mengen von tuberkelbazillenhaltigen Tröpfchen oder Stäubchen. Sind doch selbst bei den kleinsten Dosen inhalierter Tuberkelbazillen schon nach 20 Tagen wohlausgebildete Tuberkel in den Lungen zu konstatieren, während nach Verfütterung und stomachaler Einverleibung vergleichsweise enormer Dosen mindestens die doppelte Zeit verfließt, ehe Lungentuberkel ausgebildet sind.

So strömen von allen Seiten die Beweise zusammen, um die Tatsache zu sichern, daß für inhalierte Tuberkelbazillen der unmittelbare Eintritt in die Lungen leicht ist, und wenn uns auch hier, wie stets, die Übertragung der an Versuchstieren gewonnenen Ergebnisse auf den unter natürlichen Bedingungen lebenden Menschen vorsichtige Zurückhaltung auferlegt, so ist doch nicht mehr daran zu zweifeln, daß auch für den Menschen die Inhalation einen besonders leicht gangbaren Infektionsweg repräsentiert.

[1] Findel, Vergleichende Untersuchungen über Inhalations- und Fütterungstuberkulose. *Diese Zeitschrift.* 1907. Bd. LVII.



[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Untersuchungen über die Infektion mit Tuberkelbazillen durch Inhalation von trockenem Sputumstaub.

Von

Oberarzt Dr. **Köhlisch,**
kommandiert zum Institut.

In einer Reihe von Arbeiten des Breslauer hygienischen Universitäts-Instituts sind in den letzten Jahren die wichtigsten Fragen über die Verbreitungsweise und den Infektionsmodus der Lungenphthise beantwortet worden.

Mit dem Unterschied zwischen Inhalations- und Fütterungstuberkulose beschäftigt sich die Arbeit von Findel und weist die eminente Überlegenheit der ersteren nach. Findel stellt auch die Minimaldosis fest, durch die noch eine sichere Infektion hervorgerufen wird, wenn eine tuberkelbazillenhaltige Flüssigkeit versprayt und vom Versuchstier inhaliert wird.

Auch über die Bildung solcher tuberkelbazillenhaltiger Tröpfchen durch Hustenstöße des Phthisikers und die Möglichkeit einer Infektion auf diesem Wege unter natürlichen Verhältnissen haben die Versuche von Laschtschenko, Heymann und Ziesché uns eine genügende Orientierung gegeben.

Dagegen fehlt uns noch eine genauere, auch auf die quantitativen Beziehungen sich erstreckende Kenntnis der Wirksamkeit trockenen Sputumstaubes.

Bekanntlich sind zahlreichen Autoren (Pernice, de Toma, Cadéac und Malet u. a.) Inhalationsversuche mit staubförmigem phthisischem Sputum ganz oder teilweise mißglückt.



Aufklärung über den Grund dieser Mißerfolge geben zum Teil die Versuche von M. Neisser und von Sticher. Ersterer stellte fest, daß Tuberkelbazillen zwar verstäubbar sind, aber doch nicht zu den mit schwächsten Luftströmen lebend transportierbaren Keimen gehören. Sticher ermittelte, daß bei den Inhalationsversuchen das Staubmaterial vollkommen trocken sein und auch nicht etwa durch die Atemluft des Tieres wieder feucht werden darf; daß ferner starke Luftströme angewendet werden müssen, die eine größere Menge Stäubchen von verschiedenem Kaliber, nicht nur die feinsten, zu transportieren und dauernd schwebend zu erhalten vermögen. Unter Einhaltung dieser Bedingungen gelang Sticher die Infektion von Tieren. Aber in der Praxis sind solche Bedingungen sicher nur selten erfüllt. Wurde die künstliche Trocknung des Sputums unterlassen oder wurden nicht sehr starke Luftströme angewendet, so blieb der Erfolg aus. Auch wenn Sticher vom Tierversuch ganz absah und nur einen Luftstrom mit einer Geschwindigkeit von mindestens 10 ^{cm} pro Sekunde durch feinen tuberkelbazillenhaltigen Staub streichen ließ, dessen gesamter Gehalt an Tuberkelbazillen in einer Vorlage mit etwas Wasser abgefangen wurde, erhielt er erheblichere positive Ausbeute nur dann, wenn das Sputum im Exsikkator künstlich getrocknet war. Ähnliche Resultate erhielt Beninde bei Versuchen mit bespuckten und dann getrockneten und geriebenen Taschentüchern. Offenbar läßt sich also das mucinhaltige Sputum nach dem Antrocknen sehr schwer in so feine Splitter zerlegen, daß leichtester Staub daraus entsteht. Die gröberen Stäubchen aber sind nicht schwebefähig; sie werden nur durch mechanische Einwirkung bei Hantierungen oder durch starke, Zugempfindung veranlassende Ströme vorübergehend in die Luft übergeführt, setzen sich aber sehr bald wieder ab. Heymann stellte in einer besonderen Versuchsreihe fest, daß die von bespuckten Teppichen und Dielen nach dem Trocknen durch Klopfen und Fegen abgelösten Stäubchen schon nach kürzester Frist wieder völlig absinken und im allgemeinen 10 Minuten nach Beendigung des Klopfens oder Fegens auch durch Auffangen in Schälchen mit Bouillon und Überimpfung dieser Flüssigkeit auf Meerschweinchen nicht mehr nachweisbar sind. Nur bei feinen Taschentuchfasern wurde mit dieser empfindlichsten Nachweismethode einmal 30 Minuten nach der gewaltsamen Ablösung der Fasern ein positiver Ausschlag erzielt.

Nun hat allerdings Cornet[1] durch umfangreiche Untersuchungen von Staub aus Phthisikerwohnungen darzulegen versucht, daß die Einatmung trockenen Sputumstaubes die Hauptgefahr für die Verbreitung

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. V.



der Tuberkulose bilde. Aber Heymann konnte zeigen, daß die Cornetschen Erhebungen für eine richtige Einschätzung der Staubinhalation durchaus ungeeignet sind. Cornet hat durch das feuchte Abwischen der Bettleisten, Bettwände usw., die durch Kontakte ebensowohl wie durch Staub infiziert werden konnten, sicher auch Sputumteile in sein Versuchsmaterial bekommen, die gar nicht als feiner flugfähiger, atembarer Luftstaub existiert haben. Sammelte Heymann den Staub aus Phthisikerwohnungen und Krankensälen mit trockenen Pinseln und nur von höher gelegenen Flächen, die nicht durch Kontakte, sondern lediglich durch Staub infiziert werden konnten, so erhielt er bei der Verimpfung auf Meerschweinchen viel geringere Ausbeute als Cornet. — Ferner hat Gotschlich nachgewiesen, daß der Staub aus den oberen Teilen von Räumen mit starkem Menschenverkehr flugfähige Partikel mit lebenden Tuberkelbazillen im allgemeinen nicht enthält; seine Verimpfungen auf Meerschweinchen ergaben kein einziges positives Resultat.

Zu beachten ist ferner, daß bei den Untersuchungen von Cornet, Heymann und Gotschlich mit Wohnungsstaub und ebenso in den meisten Versuchen Stichers, Benindes und Heymanns mit künstlicher Verstäubung und Auffangen der Staubteilchen in Vorlagen das entscheidende Experiment stets die subkutane oder intraperitoneale Infizierung des Meerschweinchens war. Darin liegt aber eine außerordentliche Begünstigung der positiven Resultate und ein völliger Verzicht auf quantitative Feststellung der natürlichen Infektionsgefahr; denn die Meerschweinchenimpfung gibt schon mit den allergeringsten Mengen von Tuberkelbazillen sicheren positiven Ausschlag, während für eine Infektion durch Inhalation zweifellos eine viel erheblichere Zahl flugfähiger Elemente erforderlich ist.

Der Forderung, daß die Probe eigentlich mit dem zugehörigen Infektionswege, also mit Inhalation des Staubes, angestellt werden muß — eine Forderung, deren Erfüllung man eigentlich bei allen solchen Untersuchungen verlangen müßte — hat Cornet durch seinen bekannten Teppichversuch zu entsprechen versucht. Auf dieses Experiment komme ich indes unten noch genauer zurück. Die Verhältnisse waren dabei so übertrieben, daß daraus Folgerungen für die natürliche Infektion durch inhalierten Staub und insbesondere quantitative Abschätzungen der zur Infektion erforderlichen Dosis ebenfalls nicht abgeleitet werden können.

So zeigen unsere bisherigen Kenntnisse gerade in bezug auf die Staubinfektion noch besonders große Lücken. Festgestellt ist eigentlich nur, daß das phthisische Sputum schwer so weit austrocknet, daß es zu Staub zerkleinert werden kann, und daß noch schwerer feine tuberkelbazillenführende Elemente in reichlicher Zahl dabei entstehen, die durch

die alltäglich in den Wohnungen vorkommenden Luftströme transportiert und schwebend erhalten werden können.

Noch nicht festgestellt ist dagegen das weitere Verhalten des in der Luft schwebenden tuberkelbazillenhaltigen Staubes nach der Einatmung. Hier muß vor allem ermittelt werden, wieviel von den Stäubchen in dem Eingang zum Respirationstraktus und in den gröberen Bronchien zurückgehalten werden und welcher Bruchteil wirklich bis in die feineren Bronchien und in die Alveolen gelangt. Ferner ist festzustellen, welche quantitative Bedeutung dem letzteren Anteil der Stäubchen für die Infektion zukommt und ob namentlich eine kleinere oder erst eine größere Anzahl Tuberkelbazillen in Stäubchenform erforderlich ist, um die Entwicklung einer Lungentuberkulose zu veranlassen. Erst wenn derartige quantitative Bestimmungen vorliegen, können wir die Verhältnisse genauer übersehen, die eine Infektion durch inhalierten Staub ermöglichen und können die Gefahr dieses Infektionsmodus richtig einschätzen. Erst dann läßt sich auch zwischen der Tröpfchen- und der Staubinhalation eine Vergleichung anstellen, wie sie zwar schon von Nenninger (a. a. O.) und von Heymann vorläufig versucht ist, aber doch wegen des Fehlens jener quantitativen Unterlagen nicht definitiv durchgeführt werden konnte.

Die Ermittelung einmal des Prozentsatzes eines eingeatmeten Staubquantums, welcher wirklich bis in die feinsten Lungenverzweigungen vordringt, und zweitens der Zahl von Tuberkelbazillen, welche, auf diese Weise in die Lunge gelangt, als sicher wirksame Dosis fungieren, sollte demgemäß meine nächste Aufgabe bilden.

Außerdem wollte ich dann noch die früheren in enger Anlehnung an die Praxis ausgeführten Staubuntersuchungen von Cornet und Heymann dadurch ergänzen, daß ich Staub aus Wohnungen von Phthisikern Meerschweinchen inhalieren und auf diese Weise den der Infektionsquelle zugehörigen Infektionsweg in Wirksamkeit treten ließ.

I. Teil.

Anfänglich habe ich vielfach vergeblich versucht, eine Methode zu finden, die es ermöglichte, die Menge Tuberkelbazillen zu erfahren, die das Meerschweinchen — unser übliches Versuchstier bei Tuberkuloseexperimenten — während eines Versuches tatsächlich in die Lungen eingeatmet hat. Schließlich ging ich ähnlich vor wie Findel bei seinen Versuchen am Inhalationsturm. Mein Ziel war dabei, den Bruchteil der in die Lunge gelangten Bakterien zu ermitteln durch die Zahl der Keime, welche beim gleichzeitigen Absaugen eines bestimmten Quantums Staubluft durch ein Filter in diesem zurückgehalten und nachgewiesen wurden.



Allerdings ist es nicht möglich, bei Versuchen mit Tuberkelbazillen selbst eine Zählung der Keime auszuführen, weil wir sie nicht auf Platten züchten und durch die Kolonienzahl die Keimzahl feststellen können. Aber ich versuchte mir damit zu helfen, daß ich den Staub mit einer anderen leicht züchtbaren und durch die auf Platten gewachsenen Kolonien leicht zählbaren Bakterienart — am besten Sporen — imprägnierte.

Von einem solchen, durch bestimmte Sporen markierten Staub wirbelte ich eine gewisse Menge in einem geschlossenen Kasten auf und ließ in diesem ein Meerschweinchen eine bestimmte Zeit lang einatmen. Die Menge Luft, die in dieser Zeit vom Meerschweinchen eingeatmet wurde, war aus früheren Versuchen (Findel) bekannt. Gleichzeitig saugte ich dasselbe Quantum Staubluft durch Wattefilter. Dann bestimmte ich durch Plattenaussaat und Kolonienzählung einmal die in das Filter übergegangenen Keime, und zweitens die in der Lunge des sofort getöteten Tieres befindlichen Sporen. Es ergab sich unter gewissen Bedingungen ziemlich konstantes Verhältnis $\frac{F}{L}$.

Kannte ich nun dieses Verhältnis, so brauchte ich nur den Staub einerseits mit Tuberkelbazillen, andererseits mit Sporen im Verhältnis $b:a$ zu imprägnieren; fand ich dann im Filter m Sporen wieder, so mußten in dasselbe $\frac{b}{a} \cdot m$ Tuberkelbazillen gekommen sein; in die Lunge also $\frac{b}{a} \cdot \frac{L}{F} \cdot m$ Tuberkelbazillen.

Besondere Schwierigkeiten bereitete auch noch die anhaltende Verstäubung des Materials. Die erste von mir benutzte Versuchsanordnung war folgende (s. Fig. 1):

A war ein Blechzylinder von 20 cm Höhe und Durchmesser, auf dem oben und unten Glastrichter aufsaßen. In einer Büchse *B*, die vorn nur durch ein Drahtgitter verschlossen war, saß das Meerschweinchen. Sie wurde durch Bajonettverschluß fest in den Blechzylinder eingedreht. Der Staub wurde aus dem U-Rohr *C* mit dem Gebläse *D* in den Apparat hineingetrieben. Durch das bewegliche Rohr *E* konnte man von allen Flächen und Winkeln durch Blasen den abgesetzten Staub wieder aufwirbeln.

Der Schlauch *F* verband den Apparat mit einem 70 Liter fassenden Turm, aus welchem Wasser mit entsprechender Geschwindigkeit — 3 Liter in 10 Minuten — abgelassen wurde, um die staubhaltige Luft aus dem Apparat *A* durch die sterilen Wattefilter *G* (von denen das zweite nur als Kontrollfilter diente und stets nur wenige oder gar keine Keime enthielt) zu saugen.

Der Anfang des Absaugrohrs befand sich dicht neben der Nase des Versuchstieres.

H ist ein weiter Zylinder, in dem sich lose ein Wattebausch befand der beim Entweichen der Luft den bazillenhaltigen Staub abfangen sollte.



Im übrigen waren alle Öffnungen des Apparates luftdicht abgeschlossen.

Zu den Versuchen in diesem Apparat verwandte ich Staub aus einer hiesigen Baumwollspinnerei, der im wesentlichen aus sehr fein zerriebenen Teilchen der Samenkapseln, daneben aus Baumwollfasern und einer Menge anderer nicht genauer zu definierender feiner Elemente bestand. Er wurde mit den Sporen eines im Institut gelegentlich gezüchteten, charakteristisch wachsenden saprophytischen Bacillus imprägniert, so daß in 1 ^{grm} Staub 120 Millionen Sporen enthalten waren.

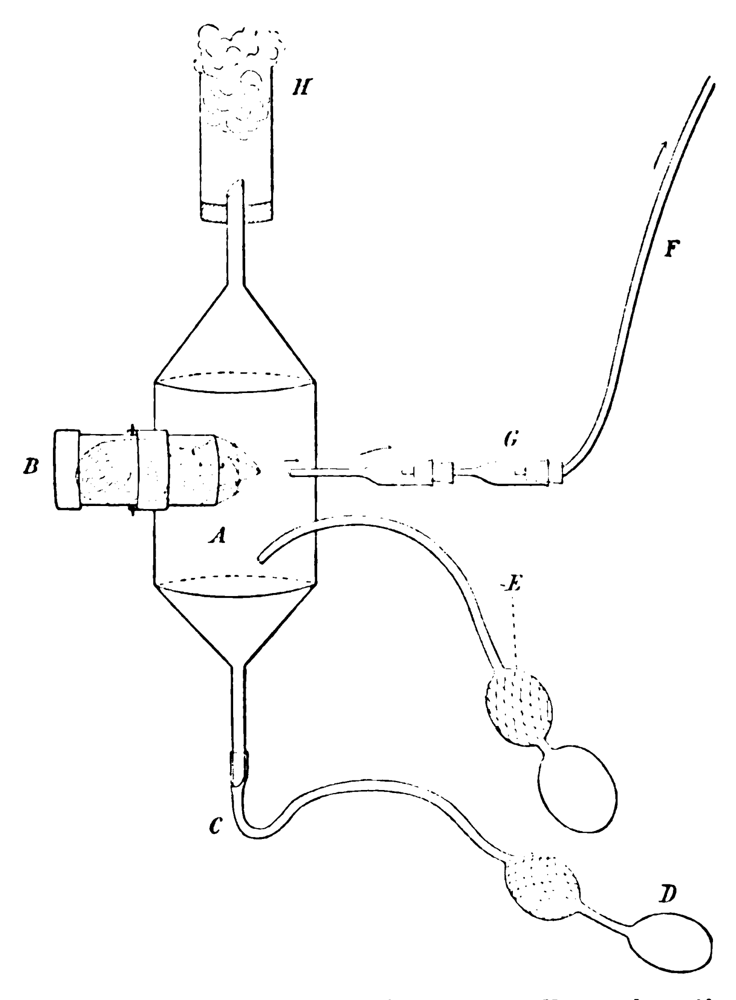


Fig. 1. Verstäubungsapparat der ersten Versuchsreihen.

A Verstäubungsapparat mit den beiden Trichtern. *B* Käfig für das Versuchstier. *C* U-förmiges Ansatzrohr mit Gebläse *D* zum Einblasen des Staubes. *E* Blaserohr zum Aufwirbeln des eingeblasenen und sich wieder absetzenden Staubes. *G* Filter. *F* Schlauch zum Wasserturm. *H* Abfangzylinder mit Wattebausch.

Jeder Versuch dauerte 10 Minuten, und während der ganzen Zeit suchte ich mittels der beiden Gebläse eine dichte Staubwolke im Apparat zu unterhalten.



Unmittelbar nach Beendigung des Versuches wurde das Tier getötet, die Lunge — wie bei Findel beschrieben — steril herausgenommen, gewogen, zerhackt, im Mörser ein bestimmter Bruchteil zerrieben, in Bouillon aufgeschwemmt und auf Gelatineplatten ausgesät. Die Prozedur dauerte höchstens $^1/_2$ Stunde.

Ebenso wurden die Filter in einer bestimmten Menge Bouillon gründlich ausgewaschen und von dieser ein Bruchteil in Gelatine gesät, schließlich die Watte selbst in Gelatine verzupft.

Wenn die Platten genügend ausgewachsen waren (gewöhnlich nach 48 Stunden), wurden sie gezählt, und das Verhältnis $L:F$ zwischen den in die Lungen und den in die Filter gekommenen Keimen bestimmt.

Tabelle I.

Versuche am Gebläseapparat zur Bestimmung des Quotienten $\frac{L}{F}$ mit Staub aus Baumwollspinnerei. Jeder Versuch dauerte 10 Minuten.

Lfde. Nr. der Versuche	Gewicht des Tieres	Gewicht der Lunge	Summe der in den Filtern wiedergefundenen Keime	In Lunge wiedergefunden	Von den im Liter Luft enthaltenen Keimen kamen also in die Lungen
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	? ?	? ?	30 000	3 600	10 Prozent
2	680 grm	5·64 grm	335 000	12 800	4 „
3	660 „	4·08 „	339 000	20 000	6 „
4	295 „	2·85 „	371 000	31 000	8 „
5	580 „	3·80 „	342 000	13 000	4 „
6	345 „	2·12 „	300 000	15 000	5 „

Die Resultate dieser Versuche zeigt Tabelle I. Das Verhältnis schwankt im großen und ganzen (unter Fortlassung zweier offenbar nicht benutzbarer Versuche mit ganz abweichenden Werten) ziemlich erheblich, zwischen 4 Prozent und 10 Prozent. Als Mittelzahl, die aber nur mit großer Vorsicht zu verwerten sein wird, ergibt sich 7 Prozent = $^1/_{14}$. Eine Abhängigkeit der Schwankungen von der Größe des Tieres tritt nicht deutlich hervor.

Bemerkenswert ist, daß der Anteil der in die Lunge gelangten Keime entschieden kleiner ist als bei den entsprechenden Versuchen mit versprayten Tröpfchen. Von den in Tröpfchenform eingeatmeten Keimen gelangen nach Findel im Mittel 33 Prozent in die Lungen.

Beiläufig sei erwähnt, daß auf den Lungenplatten, namentlich im Anfang der Versuchsreihe, nicht selten zahlreiche fremde Bakterien wuchsen; z. B. ein weißer Staphylococcus, namentlich aber ein sehr kleiner beweglicher Bacillus, der in allen Eigenschaften mit einem von Selter beschriebenen „Bacillus cavisepticus mobilis" übereinstimmte.[1] Im März

[1] *Diese Zeitschrift.* Bd. LIV.



hatte dieser Bacillus eine vollständige „Epidemie“ unter unseren Meerschweinchen verursacht. Übrigens war das Wachstum des Sporenbildners so charakteristisch, daß seine Kolonien von wenigen dieser Verunreinigungen auch makroskopisch sicher unterschieden werden konnten. Nur wenn massenhafte Verunreinigungen vorlagen, gelang die Zählung nicht sicher, und dann mußten die Versuche ganz ausgeschaltet werden.

Mit der bisher beschriebenen Versuchsanordnung machte ich auch die ersten Experimente mit Zusatz von Tuberkelbazillen zum Staub, und zwar in zwei Reihen. Bei der einen wurde der beschriebene Staub imprägniert mit Tuberkelbazillen, die seit etwa 14 Tagen auf Beckschem Agar gezüchtet waren. 10 mg der Tuberkelbazillen wurden im Achatmörser zerrieben, in 10 ccm Wasser aufgeschwemmt und davon $2\,{}^1/_2$ ccm zu 8 grm Staub, der in 1 grm 90 Mill. Sporen enthielt, zugesetzt. Das feuchte Gemenge wurde über Nacht im Exsikkator getrocknet.

Da 1 mg Tuberkelbazillen etwa 40 Millionen Keime enthält, so wurden mit den $2\,{}^1/_2$ ccm etwa 90 Millionen Tuberkelbazillen den 8 grm Staub zugesetzt. 1 grm Staub enthielt demnach 90 Millionen Sporen und 11 Millionen Tuberkelbazillen; oder

$$a : b = 90 : 11.$$

Mit diesem Staub führte ich 15 Versuche aus, deren Ergebnisse in Tabelle II zusammengestellt sind.

Die Tiere wurden stets vier Wochen nach dem Versuch getötet. Diese Frist hatte sich schon bei anderen Versuchsreihen als die geeignetste erwiesen. Die Tuberkel in den Lungen sind zu dieser Zeit schon sehr deutlich erkennbar, oft bereits verkäst, die Brochialdrüsen — und zwar stets die der erkrankten Lungenseite — sehr stark geschwollen und fast immer ebenfalls verkäst. Wartete man länger, so war gewöhnlich schon eine Miliartuberkulose dazu getreten, die das Bild trüben konnte. Gelegentlich wurden mikroskopisch in Ausstrichpräparaten von Tuberkeln und Drüsen Tuberkelbazillen nachgewiesen.

Aus den Zahlen der Tabelle II läßt sich entnehmen, daß unter Umständen schon etwa 50 Bazillen von Kultur genügen, um mit trockenem Staub inhaliert beim Meerschweinchen Lungentuberkulose hervorzurufen. Allerdings ist dies nicht die kleinste sicher wirksame Dosis; denn in Versuch 3, 4 und 6 sind 70, 100 und 270 Bazillen unwirksam. Sicherer Effekt tritt erst ein von 300 bis 400 Bazillen an. Selbstverständlich kann die Berechnung nur eine ganz annähernde sein. In Tabelle II sind nämlich die Schwankungen des Quotienten $\frac{L}{F}$ nicht berücksichtigt, sondern nur der aus sechs Versuchen der Tabelle I abgeleitete Mittelwert von 7 Prozent. Tatsächlich werden aber auch bei den Versuchen der



Tabelle II.

Versuche am Gebläseapparat. Dauer der Inhalation 10 Minuten. Staub aus Baumwollspinnerei mit Kultur-Tuberkulosebazillen imprägniert.

$$\frac{b}{a} = \frac{11}{90}; \quad \frac{L}{F} = \frac{1}{14}.$$

Lfde. Nr. der Versuche	Gewicht des Tieres	Zahl der Sporen in den Filtern (m)	Zahl der in die Lunge gelangten Tb.	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.
1	400 grm	6 600	ca. 50	In beiden Lungen je 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen erbsengroß, verkäst.
2	365 „	7 000	ca. 55	In linker Lunge 1 Tuberkel. Tb. mikroskop. nachgewiesen.
3	370 „	9 000	ca. 70	Nichts Krankhaftes.
4	300 „	14 500	ca. 100	Nichts Krankhaftes.
5	440 „	15 000	ca. 110	In rechter Lunge 3 Tuberkel. 2 rechte Bronchialdrüsen bohnengroß, die eine verkäst. Sonst nichts.
6	400 „	35 000	ca. 270	Nichts Krankhaftes.
7	400 „	50 000	ca. 400	In linker Lunge 1 Tuberkel. Linke Bronchialdrüse etwas mehr als erbsengroß, kein Käse.
8	380 „	87 000	ca. 680	In linker Lunge 4, in rechter 1 Tuberkel. Beide Bronchialdr. bohnengroß. Käseherde.
9	380 „	90 000	ca. 700	In rechter Lunge 2 Tuberkel, in linker 1. Beide Bronchialdr. bohnengroß, verkäst.
10	360 „	113 000	ca. 880	In beiden Lungen je 4 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen bohnengr., verkäst.
11	330 „	140 000	ca. 1 000	In linker Lunge 6, in rechter 3 Tuberkel. Beide Bronchialdr. erbsengroß. Keine Verkäsung.
12	320 „	160 000	ca. 1 250	In linker Lunge 1, in rechter 6 Tuberkel. Linke Bronchialdr. hanfkorn-, rechte bohnengroß. verkäst.
13	430 „	385 000	ca. 3 000	In rechter Lunge 6, in linker 2 Tuberkel. Rechte Bronchialdr. bohnen-, linke erbsengroß. Beide verkäst.
14	360 „	555 000	ca. 4 000	Pneumokokkensepsis. Ganze Lunge pneumonisch infiltriert. Nichts von Tuberkelbazillen.
15	300 „	1 830 000	ca. 15 000	In rechter Lunge 2, in linker 4 Tuberkel. Bronchialdr. kaum vergrößert.

Tabelle II ähnliche Schwankungen wie in Tabelle I, also zwischen 4 und 10 Prozent, vorgekommen sein und das berechnete Resultat weicht dann vom wahren Wert ziemlich erheblich ab.

Immerhin ist, selbst wenn man den niedrigsten überhaupt vorgekommenen Quotienten der Tabelle I zur Rechnung heranzieht, die unsicher wirkende Minimaldosis von Tuberkelbazillen noch auf 30, die sicher wirksame auf 230 Bazillen zu bestimmen; und dies sind im Vergleich zn Findels und Reichenbachs Berechnung der Minimaldosis bei Tröpfcheninhalation relativ hohe Werte. Für letztere stellen 4 bis 5 Bazillen bereits die bei Meerschweinchen gelegentlich wirksame und höchstens 50 Bazillen die sicher wirksame Dosis dar.

Im übrigen war in meinen Versuchen eine, wenn auch nicht regelmäßige Zunahme der Zahl der Tuberkel und der Veränderung der Bronchialdrüsen mit der Zahl der eingeatmeten Tuberkelbazillen zu erkennen. Bis etwa 400 Tuberkelbazillen im Durchschnitt finden sich 0 bis 3, zwischen 400 und 700 1 bis 5, darüber 6 bis 9 Tuberkel in den Lungen. Allerdings hört diese Gesetzmäßigkeit, wie wir unten sehen werden, bei weiterer Steigerung der Dosen auf.

Die zweite, der vorigen parallel gehende Versuchsreihe von 15 Tieren, bei der ich den Staub statt mit Kultur mit Sputum, das im Kubikzentimeter 30 Millionen Tuberkelbazillen enthielt, imprägnierte, gab leider kein Resultat. Die Tiere erkrankten sämtlich nicht, auch nicht die intraperitoneal bzw. subkutan geimpften Kontrolltiere. Ich habe die Ursache dieses Ausfalles nicht aufklären können. Sicher hat es nicht etwa daran gelegen, daß bis zur Verwendung des imprägnierten Staubes zuviel Zeit verstrich. Der Staub wurde hier wie immer tunlichst binnen 24 Stunden nach seiner Fertigstellung, d. h. etwa 48 Stunden nach der Expektoration des Sputums verwandt, und dabei soviel als möglich vom Lichte abgesperrt.

Die Feststellung der Bazillenzahl pro Kubikzentimeter geschah bei diesen und bei den folgenden Versuchen in der Weise, daß dasselbe Sputum zunächst durch Schütteln mit Sand homogenisiert wurde; nach Filtration wurde je 1 Tropfen davon aus einem Tropfapparat, der pro Kubikzentimeter eine bestimmte Anzahl Tropfen ergab, auf einem Deckglas von bekannter Größe ausgebreitet, und auf diesem wurden die gefärbten Bazillen mit Zählokular gezählt (vgl. die vorstehende Arbeit von Alexander).

Indessen hatte sich meine Versuchsanordnung entschieden noch nicht nach jeder Richtung hin bewährt. Infolge des Lufteinblasens hielt sich die entwickelte Staubwolke nicht lange genug im Apparat; sie wurde zu schnell, bei kleineren Mengen schon binnen $^1/_2$ Minute, von der entweichenden Luft in den Wattebausch des Zylinders H geführt. Versuche,

die ich darüber anstellte, indem ich nach einer bestimmten Zeit, z. B. nach 1 oder 2 Minuten, die Absaugefilter auswechselte, ergaben, daß in den letzten 8 bis 9 Minuten oft weniger als $^1/_{10}$ derjenigen Keimzahl in die Filter kam, die während der 1. Minute hineingelangte. Geringfügige Änderungen im Verhalten der Meerschweinchen, Schwankungen in der Atemfrequenz und im Atemtypus während der ersten sehr kurzen Zeit, wo die Luft stark mit Staub beladen war, mußten daher von erheblichem

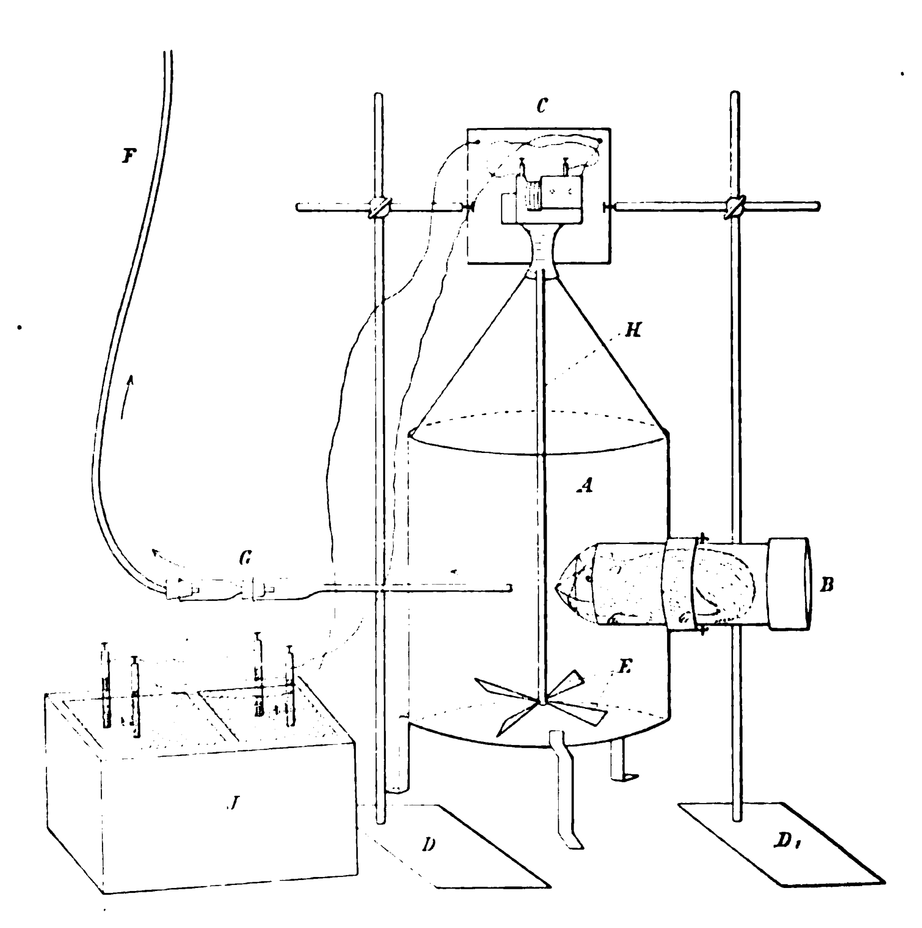


Fig. 2. Verstäubungsapparat der folgenden Versuchsreihen.
A Verstäubungsapparat mit Trichter. *B* Kleiner Käfig für das Versuchstier. *C* Elektromotor. *H* Dessen Achse mit Windrad *E*. *D* D_1 Stative für den Motor. *J* Akkumulatoren. *G* Filter. *F* Schlauch zum Wasserturm.

Einfluß auf die Zahl von Stäubchen und Bazillen sein, die in der Lunge vorgefunden wurde; und vielleicht erklärten sich aus der kurzen Dauer der eigentlichen Verstäubungsperiode auch die beträchtlichen Schwankungen im Faktor $\frac{L}{F}$, wie sie Tabelle I zum Ausdruck bringt.

Um diesen Fehler zu verringern, konstruierte ich daher nach den Angaben von Prof. Reichenbach, dem ich für seine Hilfe zu großem Danke verpflichtet bin, einen anderen Inhalationsapparat (s. Fig. 2).

A ist wieder der zylindrische Atemraum, der jedoch nur oben einen Trichter, unten dagegen einen horizontal abschließenden Boden hat und mit drei Füßen aus Eisenband fest auf dem Tisch aufgeschraubt ist. *C* ist ein Elektromotor, der mit dem Akkumulator *F* betrieben wird. Die sehr lange Achse des Motors geht mit ihrem freien Ende durch den Trichter bis dicht über den Boden des Kastens und trägt an diesem Ende ein Windrad *E*. Dieses dreht sich im Sinne des Uhrzeigers, und zwar so, daß der Staub angesaugt, d. h. also von unten nach oben gewirbelt wird. Der Motor wird von den Stativen *D* und D_1 gehalten. Der Schlauch *F* geht wieder zum Wasserturm, vermittels dessen die Luft aus dem Apparat durch die Filter *G* gesaugt wird.

Die Versuche, die ich mit diesem Apparat zur Bestimmung des Faktors $\frac{L}{F}$ angestellt habe, sind in Tabelle III aufgeführt.

Tabelle III.
Versuche am Windradapparat zur Bestimmung des Quotienten $\frac{L}{F}$ mit Staub aus Baumwollspinnerei.

Lfde. Nr. der Versuche	Gewicht des Tieres	Gewicht der Lunge	Dauer des Versuchs	Summe der in den Filtern wiedergefundenen Keime (*m*)	In Lunge wiedergefunden	Von den im Liter Luft enthaltenen Keimen kommen also in die Lungen
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1	480 grm	3·117 grm	10 Minuten	280 000	28 700	10·0 Prozent
2	320 „	1·68 „	10 „	232 000	17 000	7·1 „
3	320 „	1·97 „	½ Stunde	600 000	28 800	4·7 „
4	580 „	4·012 „	½ „	1 363 000	45 000	3·2 „
5	300 „	1·5 „	½ „	946 000	10 000	1·05 „
6	400 „	3·56 „	1 „	904 000	24 000	2·67 „
7	250 „	1·94 „	1 „	1 143 000	16 800	1·5 „
8	390 „	1·5 „	1 „	5 556 000	46 000	0·83 „

Dies zeigt, daß der Faktor $\frac{L}{F}$ mit einem Gesamtdurchschnitt von 2·67 Prozent $\left(=\frac{1}{37}\right)$ zwischen 0·83 Prozent und 10 Prozent schwankt, also in sehr weiten Grenzen. Die Grenzen werden jedoch enger, wenn gleichzeitig die Dauer der Versuche berücksichtigt wird. Bei einer Stunde Versuchsdauer schwanken die Werte zwischen 0·83 und 2·67 Prozent, also im Mittel 1·7 Prozent; bei 30 Minuten zwischen 1·5 und 4·7 Prozent, also im Mittel 3 Prozent; bei 10 Minuten Versuchsdauer zwischen 7·1 und 10 Prozent, im Mittel also 8·5 Prozent.



Der Grund mag zum Teil darin liegen, daß sich mit der Zeit die engen Eingangswege zum Respirationstraktus der Tiere etwas mit Staub verstopfen.

Tabelle IV.

Versuche am Windradapparat. Staub aus Baumwollspinnerei mit Sputum eines Phthisikers imprägniert.

$$\frac{b}{a} = \frac{1}{18}; \quad \frac{L}{F} = \begin{cases} 10 \text{ Min.} = 1/_{12} \\ 30 \quad " \quad = 1/_{33} \\ 60 \quad " \quad = 1/_{60} \end{cases}$$

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Dauer des Versuchs	Zahl der Sporen in den Filtern (*m*)	Zahl der Tuberkelbazillen in den Lungen	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	270 grm	30 Min.	300 000	ca. 670	Rechter Unterlappen 1 Tuberkel, Rechter Oberlappen 1 Tuberkel, Linker Oberlappen 1 Tuberkel, Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, stark verkäst.
2	250 "	5 "	1 000 000	? vorzeitig abgebrochen, mindest. 7000	Linker Oberlappen 1 Tuberkel, Linke Bronchialdrüse bohnengroß, stark verkäst.
3	560 "	1 Std.	6 400 000	ca. 8200	Rechter Unterlappen 1 Tuberkel, Linker Unterlappen 1 Tuberkel, Linke Bronchialdrüse bohnengroß, verkäst. Rechte Bronchialdrüse etwas mehr als erbsengroß.
4	270 "	1/4 "	Verunglückt, Filter zerbrochen	? ? ?	Linker Unterlappen 2 Tuberkel, Linker Oberlappen 1 Tuberkel, Rechter Oberlappen 1 Tuberkel, Linke Bronchialdrüse kirschgroß, Rechte Bronchialdrüse bohnengroß, beide stark verkäst.

Es mußten daher offenbar der Berechnung der einzelnen Versuche je nach deren Zeitdauer verschiedene Quotienten zugrunde gelegt werden. Selbst dann war das berechnete Resultat immer noch als ein relativ unsicheres anzusehen, da auch bei Einhaltung der gleichen Zeitdauer der Versuche sehr starke Schwankungen vorkommen. — Bis zu einem gewissen Grade tritt in Tabelle III auch eine Abhängigkeit zwischen Körper- bzw. Lungengewicht und der Menge der eingeatmeten Sporen hervor, die aber nicht konstant genug war, um in den folgenden Rechnungen berücksichtigt zu werden.

Die Tabellen IV und V geben die Resultate der mit Tuberkelbazillen angestellten Inhalationsversuche wieder, zu welchen der neue Inhalationsapparat und wiederum der Staub aus der Baumwollspinnerei benutzt

wurde. Letzterer war in den Versuchen der Tabelle IV und V mit phthisischem Sputum imprägniert.

Tabelle V.

Versuche am Windradapparat. Staub aus Baumwollspinnerei mit Sputum eines Phthisikers imprägniert.

$$\frac{b}{a} = \frac{3}{5};\ \frac{L}{F} = \begin{cases} \text{bei } 10 \text{ Min. } ^1/_{12} \\ \text{,, } 30 \text{ ,, } ^1/_{33} \\ \text{,, } 60 \text{ ,, } ^1/_{60} \end{cases}$$

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Dauer des Versuchs	Zahl der Sporen in den Filtern (*m*)	Zahl der Tuberkelbazillen in den Lungen	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	330 grm	10 Min.	9 000	ca. 450	Nichts Krankhaftes.
2	240 ,,	5 ,,	12 000	,, 600	Nichts Krankhaftes.
3	530 ,,	1/2 Std.	35 000	,, 600	Nichts Krankhaftes.
4	250 ,,	10 Min.	24 000	,, 1 200	Rechter Unterlappen 1 Tuberkel, Rechte Bronchialdrüse nur mäßig geschwollen.
5	260 ,,	15 ,,	34 000	,, 1 500	Rechter Unterlappen 1 Tuberkel, Rechte Bronchialdrüse erbsengroß, verkäst.
6	240 ,,	15 ,,	120 000	,, 3 600	Rechter Mittellappen 1 Tuberkel, Rechte Bronchialdrüse etwas über erbsengroß, verkäst.
7	520 ,,	1/2 Std.	1 000 000	,, 18 000	Rechter Unterlappen 2 Tuberkel, Rechte Bronchialdrüse bohnengroß, verkäst.

Das Ergebnis dieser Versuche läßt sich dahin zusammenfassen, daß 450 und 600 Tuberkelbazillen noch unwirksam waren, während ca. 700 Bazillen bereits Tuberkelbildung bewirkt hatten. In den Versuchen der Tabelle IV waren die pathologischen Veränderungen bei gleicher Dosis etwas stärker als in den Versuchen der Tabelle V.

In Tabelle VI ist dann noch eine Versuchsreihe mit Kulturbazillen und dem gleichen Staub zugefügt. Hier waren einmal ca. 400 Bazillen positiv, ein anderes Mal freilich 2000 negativ.

Im ganzen harmonieren die Resultate der letzten Versuche mit denen der Tabelle II, so weit man dies bei den starken Schwankungen des Quotienten $\frac{L}{F}$ überhaupt erwarten durfte.

Da der neue Apparat die Größe der Schwankungen kaum gebessert hatte, lag der Gedanke nahe, daß vielleicht auch die Art des Staubes an diesen beteiligt und für die vorliegenden Versuche nicht recht geeignet sei. Der Baumwollstaub bestand aus sehr verschiedenartigen, in bezug



auf Schwebefähigkeit vielleicht sehr ungleichen Elementen. Da das Aufwirbeln des Staubes keineswegs immer mit der gleichen Energie erfolgte, so konnte bald ein größerer, bald ein kleinerer Teil des Staubes schwebend erhalten werden und für die Inhalation in Betracht kommen. Sicher entsprach auch der Baumwollstaub, den ich ursprünglich nur gewählt hatte, weil er sehr leicht aufzuwirbeln war, nicht den natürlichen Verhältnissen; und ich habe daher eine weitere Versuchsreihe mit Wohnungsstaub zugefügt, den ich von Schränken und Regalen des Instituts sammelte und noch mit einem Zusatz von feinsten, durch Zerreiben eines Taschentuchs gewonnenen Stofffasern versah.

Tabelle VI.

Versuche am Windradapparat. Staub aus Baumwollspinnerei mit Kultur-Tuberkelbazillen imprägniert.

$$\frac{b}{a} = \frac{1}{10}; \; \frac{L}{F} = \begin{cases} 10 \text{ Min.} = 1/_{12} \\ 30 \;\; „ \;\; = 1/_{33} \\ 60 \;\; „ \;\; = 1/_{60} \end{cases}$$

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Zeit, während der das Tier den Staub geatmet hat	Zahl der Sporen in den Filtern (m)	Zahl der geatmeten Tuberkel-bazillen	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	250 grm	5 Minuten	24 000	ca. 400	Nichts Krankhaftes.
2	? ? ?	5 „	260 000	„ 4 300	Rechter Oberlappen 1 Tuberkel. Linker Oberlappen 1 Tuberkel. Linke Bronchialdrüse bohnengroß, verkäst. Rechte Bronchialdrüse erbsengroß, auch verkäst.
3	310 grm	¼ Stunde	365 000	„ 2 000	Nichts Krankhaftes.
4	340 „	½ „	1 500 000	„ 4 000	Linker Oberlappen 2 Tuberkel. Linker Mittellappen 2 Tuberkel. Linker Unterlappen 2 Tuberkel. Rechter Unterlappen 3 Tuberkel. Linke Bronchialdrüse 1 stecknadelkopfgroßer Käseherd, beide bohnengroß, sonst nichts.
5	520 „	1 „	2 000 000	„ 3 000	Linker Oberlappen 3 Tuberkel. Linker Unterlappen 4 Tuberkel. Rechter Oberlappen 1 Tuberkel. Rechter Unterlappen 2 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, nicht verkäst.
6	480 „	20 Minuten	3 900 000	„ 18 500	Linker Unterlappen 2 Tuberkel. Rechter Unterlappen 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, rechte verkäst.

Für diesen Staub bestimmte ich in den in Tabelle VII zusammengestellten Versuchen wiederum den Quotienten $\frac{L}{F}$. Ich erhielt nun viel konstantere Resultate. Der Mittelwert ist 2 Prozent = $^1/_{50}$, und von diesem kommen Abweichungen bis 1·3 und andererseits bis 2·86 Prozent vor. Auch der Einfluß der Differenzen in der Zeitdauer verwischt sich. Der Wohnungsstaub ist offenbar ein Material, welches in allen seinen Teilen gleichmäßiger schwebefähig ist, als der aus sehr verschiedenwertigen Anteilen zusammengesetzte Baumwollstaub.

Die Tabellen VIII und IX geben die bei den einzelnen Versuchen erhaltenen Zahlen. In der ersten Reihe beginnt die Infektion erst von etwa 2000 Bazillen an, ist sogar bei ca. 4000 einmal noch negativ; in der zweiten Reihe erfolgt einmal bei etwa 300 Bazillen Infektion, aber bei mehreren stärkeren Dosen wieder nichts und erst bei nahezu 4000 Bazillen abermals Infektion.

Im ganzen liegen also die wirksamen Dosen höher als beim Baumwollstaub; sie nähern sich den Werten, die letzterer bei längerer Versuchsdauer ergeben hat. Schwankungen der Bazillenzahl sind indes immer noch reichlich vorhanden. Das wird auch kaum zu vermeiden sein, da die Gleichmäßigkeit der Verteilung der bazillentragenden Stäubchen in der Atmungsluft niemals auch nur annähernd so vollkommen errreicht werden wird, wie bei feinen Spraytröpfchen.

Um mit versprayten Tuberkelbazillen noch einen genaueren Vergleich zu ermöglichen, habe ich dasselbe phthisische Sputum, mit dem in den Versuchen der Tabelle IX der Wohnungsstaub imprägniert war, zu einem quantitativ abgestuften Versprayungsversuch im Inhalationsturm benutzt. Das Resultat ist in Tabelle X niedergelegt. Die gleichzeitige Sektion beider Tierreihen nach Ablauf von 4 Wochen machte einen geradezu verblüffenden Eindruck. Bei den Staubtieren höchstens vereinzelte Knötchen, bei größeren Dosen auch nicht entsprechend vermehrt; dagegen bei den Spraytieren Übersäung der Lunge mit Tuberkeln, deren Zahl schon bei der kleinsten Dosis von 50 Bazillen über 20 betrug; und bei einer Dosis von 2000 Bazillen, die in Staubform noch unsicher war und unter Umständen keinerlei Veränderung hervorrief, eine so dichte Lagerung der Tuberkel, Knoten an Knoten, daß man eigentlich nicht wußte, womit das Tier noch geatmet hatte.

Inhalation bazillenhaltiger Tröpfchen bewirkt daher nach allen vorliegenden Versuchen in viel kleineren Dosen und viel gleichmäßiger Infektion, als Inhalation bazillenhaltigen Staubes. Von letzterem wird ein erheblich größerer Anteil als bei den Tröpfchen in den Eingängen zum Respirationstraktus zurückgehalten; nur 2 bis 7 Prozent, gegen 33 Prozent



Tabelle VII.

Versuche am Windradapparat zur Bestimmung des Quotienten $\frac{L}{F}$ mit Wohnungsstaub.

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Gewicht der Lunge	Dauer des Versuchs	Summe der in den Filtern wiedergefundenen Keime	In Lunge wieder gefunden	Von den im Liter Luft enthaltenen Keimen kamen also in die Lungen
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.
1	180 grm	1·18 grm	10 Min.	100 000	2 860	2·86 Proz.
2	170 „	1·44 „	10 „	170 000	3 300	1·9 „
3	290 „	2·15 „	10 „	1 000 000	18 000	1·8 „
4	180 „	1·6 „	10 „	150 000	2 550	1·6 „
5	220 „	1·53 „	$^1/_2$ Std.	300 000	5 000	1·7 „
6	220 „	1·8 „	$^1/_2$ „	785 000	10 000	1·3 „
7	600 „	3·98 „	1 „	1 300 000	30 000	2·3 „
8	560 „	3·6 „	1 „	620 000	14 000	2·3 „

Tabelle VIII.

Versuche am Windradapparat.

Wohnungsstaub mit Sputum eines Phthisikers imprägniert.

$$\frac{b}{a} = \frac{1}{20} \cdot \frac{L}{F} = \frac{1}{50}.$$

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Dauer des Versuchs	Zahl der Sporen in den Filtern (m)	Zahl der Tuberkelbazillen in den Lungen	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	225 grm	$^1/_2$ Stunde	500 000	ca. 500	Nichts Krankhaftes.
2	200 „	5 Min.	1 000 000	ca. 1000	Nichts Krankhaftes.
3	200 „	10 „	1 230 000	ca. 1200	Nichts Krankhaftes.
4	210 „	10 „	2 500 000	ca. 2500	Nichts Krankhaftes.
5	230 „	15 „	2 600 000	ca. 2600	Rechter Oberlappen 2, linker 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen erbsengroß, verkäst.
6	230 „	15 „	2 900 000	ca. 2900	Rechter Oberlappen 1 Tuberkel. Rechte Bronchialdrüse erbsengroß, großer Käseherd darin.
7	220 „	$^1/_2$ Stunde	4 bis 6 Mill. Platten sehr dicht gewachsen, so daß nicht genau zu zählen	etwa 4 bis 6000	Nichts Krankhaftes.

Tabelle IX.

Versuche am Windradapparat mit Wohnungsstaub, imprägniert mit demselben Sputum, mit dem die Versuche der Tabelle X angestellt sind.

$$\frac{b}{a} = \frac{1}{6}; \frac{L}{F} = \frac{1}{50}.$$

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Zeit, während der das Tier den Staub geatmet	Zahl der Sporen in den Filtern (m)	Zahl der Tuberkel-bazillen in den Lungen	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.	6.
1	270 grm	20 Min.	20 000	ca. 70	Nichts Krankhaftes.
2	460 „	10 „	100 000	ca. 300	In rechtem und linkem Oberlappen je 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, käsig, Milz leicht geschwollen, einige Lymphknötchenschwellung.
3	280 „	10 „	100 000	ca. 300	Nichts Krankhaftes.
4	400 „	10 „	200 000	ca. 600	Nichts Krankhaftes.
5	350 „	1/2 Std.	700 000	ca. 2000	Nichts Krankhaftes.
6	410 „	1 „	1 100 000	ca. 3500	In rechtem Ober- u. linkem Unterlappen je 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, verkäst.

Tabelle X.

Versuche am Inhalationsturm mit verspraytem Sputum eines Phthisikers.

Lfde. Nr.	Zeit, während der das Tier den Sputumspray geatmet hat	Zahl der Tuberkel-bazillen in den Lungen	Gewicht des Tieres beim Versuch	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.
1	5 Minuten	50	280 grm	Linker Unterlappen 7, rechter Unterlappen 10, rechter Oberlappen 5 Tuberkel (Sa. 22). Rechte Bronchialdrüse bohnengroß, verkäst, linke erbsengroß, hart. Milz 8 cm lang, 2 cm breit, starke Lymphfollikel.
2	5 „	50	250 „	Linker Unterlappen 10, linker Oberlappen 6, rechter Unterlappen 10, rechter Oberlappen 8 (Sa. 34) Tuberkelknoten. Im übrigen wie voriger. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß.



Tabelle X. (Fortsetzung.)

Lfde. Nr.	Zeit, während der das Tier den Sputumspray geatmet hat	Zahl der Tuberkel-bazillen in den Lungen	Gewicht des Tieres beim Versuch	Sektionsbefund
1.	2.	3.	4.	5.
3	10 Minuten	100	280 grm	Über 50 Tuberkel in den Lungen. Im übrigen wie vorig. Außerdem Portal- und Mesenterialdrüsen erbsengroß, hart, kein Käse.
4	5 „	100	270 „	Reichlich Tuberkel in wachsender Menge, Zählen wird immer schwieriger. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, verkäst. Im übrigen wie vorig. Keine Mesenterialdrüsenschwellung.
5	5 „	100	250 „	Wie voriges Tier.
6	20 „	400	270 „	Wie voriges Tier, nur viel mehr Tuberkelknoten.
7	5 „	500	275 „	Weitere Zunahme.
8	10 „	1000	270 „	Fast wie das nächste Tier.
9	20 „	2000	265 „	In den Lungen Knoten an Knoten. Beide Bronchialdrüsen bohnengroß, verkäst. Milz 3 : 1,5 cm. Lymphknötchen stark geschwoll. Tier sehr mager, wiegt nur 260 grm.

bei den Tröpfchen, gehen im Mittel bis zu den feinsten Bronchien durch. Von den in Staubform durchgedrungenen Tuberkelbazillen bewirkt aber ferner nur ein kleinerer Bruchteil Infektion, während die in Tröpfchenform hingelangten Bazillen fast ausnahmslos Tuberkelbildung veranlassen. Dieser Unterschied erklärt sich wohl daraus, daß die Stäubchen einer nachträglichen Beseitigung und einer Schädigung durch die Schutzeinrichtungen des Körpers mehr ausgesetzt sind, als die bazillenhaltigen Schleimtröpfchen.

Die Stäubchen, die sich an die Wand der Bronchien ansetzen, bilden vermutlich einen Reiz für die Auslösung der Flimmerbewegung, durch die sie schleunigst, ehe die in einem trockenen Schleimklümpchen an ihnen festgeklebten Bazillen Schaden stiften können, wieder entfernt werden. Für eine Auslösung des im gleichen Sinne wirksamen Hustenreizes sind wohl die in Betracht kommenden Staubelemente zu klein.

Für die Teilchen, die der Flimmerbewegung entgangen sind, wird ebenfalls in Betracht kommen, daß das kleine Schleimklümpchen erst erweicht werden muß, ehe der darin enthaltene Bacillus aggressiv vorgehen

kann. Das erfordert Zeit, und während dieser hat vielleicht der Körper schon Schutzkräfte am Ort der Invasion entfaltet, die zunächst nur gegen den Fremdkörper gerichtet sind, aber mit diesem auch den Bacillus treffen. Schon beim Eintrocknen und Zerlegen zu feinstem Staub wird eine teilweise Schwächung der Tuberkelbazillen eintreten; viele von ihnen werden nicht mehr imstande sein, den wohlvorbereiteten Kampf zu überstehen, den der Körper gegen sie eröffnet, sobald sie aus der umschließenden Hülle frei werden. Ob man da in erster Linie an die Phagozytose denken muß, lasse ich dahingestellt.

Das flüssige, bazillenhaltige Schleimtröpfchen aber mischt sich sofort mit dem die Bronchien auskleidenden Schleim, der von gleicher Beschaffenheit ist, wie das Substrat des Vehikels. Das Tröpfchen liefert daher keinen Reiz für die Auslösung der Flimmerbewegung, und der Tuberkelbacillus kann sofort ungeschwächt und vollvirulent gegen das noch unverteidigte Epithel zum Angriff vorgehen.

II. Teil.

Zur Beantwortung der zweiten Frage, ob und in welchem Umfang unter den Verhältnissen der natürlichen Umgebung des Menschen durch Inhalation verstäubter Tuberkelbazillen Infektion erfolgen kann, wiederholte ich zunächst den bekannten Cornetschen, angeblich unter voller Berücksichtigung der natürlichen Verhältnisse angestellten Teppichversuch.

In der Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 16. März 1898 berichtete Cornet über diesen Versuch, bei dem er auf einem Teppich angetrocknetes tuberkulöses Sputum mit scharfem Besen in einem Zimmer so kräftig zusammenkehrte, daß mächtige Staubwolken aufwirbelten und er selbst stark in Schweiß geriet; trotz eines Kopf und Körper deckenden Überkleides konnte Cornet im eigenen Nasenschleim nach Beendigung des Versuchs Tuberkelbazillen nachweisen. Das Ergebnis war, daß 46 von 48 in der nächsten Umgebung des Teppichs exponierten Meerschweinchen an Tuberkulose erkrankten.

Bei meiner Wiederholung des Versuchs benutzte ich einen Glaskasten von etwa 3 ^{cbm} Inhalt; in diesen setzte ich 9 Meerschweinchen in Höhen von 0·5, 1·0 und 1·5 ^{m}, und zwar in jeder Höhe 3. Der Kasten wurde dann von außen sorgfältig abgedichtet. Zwei Scheiben des Kastens waren in der schon früher von Heymann beschriebenen Weise herausgenommen und durch einen Sack von Mosetigbattist ersetzt, in dessen Mitte der Stiel des zum Staubaufwirbeln benutzten Werkzeugs fest eingebunden war.



Ich stellte 2 Versuche an, das eine Mal trocknete ich bei ca. 35° bis 40° C. Sputum an einem Brett an, das ich dann auf dem Boden des Kastens annagelte. Darauf streute ich Straßenstaub, zerrieb das trockene Sputum mit einem Holzschrubber (der den mit Straßenstaub behafteten Stiefeln entsprechen sollte), und wirbelte dieses Staubgemenge mit einem scharfen Reiserbesen tüchtig auf.

Die 9 Meerschweinchen blieben 2 Stunden, während deren ich in Pausen von etwa 10 Minuten immer wieder Staub aufwirbelte, in dem Kasten.

Beim zweiten Versuch trocknete ich das Sputum in derselben Weise an einem alten Smyrnateppich an, der dann mit dem Reiserbesen tüchtig gefegt wurde.

Ein Tier (Tabelle XI, Nr. 9) starb zu früh (nach 9 Tagen), wahrscheinlich infolge einer kolossalen Bißwunde am Rücken. Es zeigte noch keine Erscheinungen von beginnender Tuberkulose.

Die übrigen 17 Tiere wurden nach etwa 6 Wochen getötet und obduziert. Nach dieser Frist lassen sich die primären, durch Inhalation entstandenen Lungenherde meist noch gut scheiden von den späteren, nach Verkäsung jener ersten Herde, sekundär etablierten tuberkulösen Veränderungen. Wartet man noch länger mit der Sektion, dann wird die Ausgangsstelle des Prozesses zu sehr verwischt. Solche vorgeschrittene Stadien hatte offenbar Cornet bei einem Teil der Tiere seines Teppichversuchs vor sich; leider macht er keine Angabe, wie lange nach der Inhalation die Sektion vorgenommen war. Tötung nach 23 bis 28 Tagen gibt bei Inhalationsversuchen die reinsten Bilder und hätte vermutlich auch in diesem Falle die deutlichsten Befunde ergeben.

15 Tiere zeigten (vgl. Tabellen XI. und XII.) als primäre Lokalisationen meist nur 1 oder 2 mindestens hanfkorngroße, z. T. schon verkäste Tuberkel in den Lungen, daneben kirschgroße verkäste Bronchialdrüsen und eine frische disseminierte Miliartuberkulose. — Ein Unterschied in der Ausdehnung des primären Prozesses etwa zwischen den Tieren der unteren und oberen Etage war nicht zu bemerken. — 2 Tiere zeigten nichts Krankhaftes.

Eine annähernde Berechnung der Mengen von Tuberkelbazillen, welche bei diesen Versuchen in der stauberfüllten Kastenluft den Meerschweinchen zur Verfügung standen bzw. von ihnen eingeatmet wurden, ergibt folgendes: Beide Male verwandte ich 30 ccm eines Sputums, das in 1 ccm etwa 5 Millionen Tuberkelbazillen enthielt. Es wurden also in jedem Versuch gegen 150 Millionen Tuberkelbazillen verstäubt, die in den 3 cbm Luft, die der Glaskasten faßt, durch stets erneutes Aufwirbeln während 2 Stunden schwebend erhalten wurden. Wenn 3 cbm Luft 150 Millionen



Tabelle XI. I. Cornetscher Versuch (mit Brett).

Lfde. Nr.	Etage	Sektionsbefund	Bemerkungen
1.	2.	3.	4.
1	Oben 1·50 m hoch	In linker Lunge 1 verkäster Tuberkel. Rechte Bronchialdrüse wie eine kleine Kirsche groß, verkäst. Leber voller stecknadelkopfgr. gelber Abszesse. Milz doppelt so groß als normal, weich.	
2	Oben 1·50 m hoch	In linker Lunge 1, in rechter 2 verkäste Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen fast kirschgroß, verkäst. Milz doppelt so groß als normal.	
3	Oben 1·50 m hoch (s. Bemkg.)	In rechter Lunge 1 verkäster Tuberkel. Rechte Bronchialdrüse fast kirschgroß, verkäst. In Leber massenhaft stecknadelkopfgroße Abszesse. Milz wie Nr. 2.	Tier saß unruhig und fiel während des Versuches herunter. Lag 1 Stunde am Boden, also direkt auf der Staubquelle.
4	Mitte 1 m hoch	In beiden Lungen je 1 hanfkorn- und 4 hirsekorngroße Tuberkelknoten. Zahlreiche frische submiliare Knoten. Bronchialdrüsen kirschgroß, Käsesäcke. Milz sehr groß, starke Schwellung der Lymphkörperchen. Portaldrüse bohnengroß, hart, keine Käseherde.	Offenbar schon allgemeine disseminierte Miliartuberkulose. Diesen Befund boten übrigens auch die meisten anderen Tiere dieser Tabelle, ohne daß ich es besonders notierte.
5	Mitte 1 m hoch	In beiden Lungen zusammen 4 z. T. verkäste Tuberkel. Viele submiliare Knötchen. Milz stark vergrößert, Lymphkörperchenschwellung, einige Tuberkel. Portaldrüse fast bohnengroß. Bronchialdrüsen fast kirschgroß, verkäst. In der Leber zahlr. stecknadelkopfgr. Abszesse.	
6	Mitte 1 m hoch	In rechter Lunge 2 hanfkorngroße Knoten, einer verkäst. Rechte Bronchialdrüsen kirschgroß, verkäst. Portal- und Ileocoecaldrüsen erbsengroß, hart. Milz vergrößert, Lymphkörperchen geschwollen. In der Leber kleine eitrige Abszesse.	
7	Unten 0·50 m hoch	Nichts Krankhaftes. Bronchialdrüsen kaum hanfkorngroß.	
8	Unten 0·50 m hoch	In jeder Lunge 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen kirschgroß, verkäst. Im Käse der Drüsen wie der Tuberkel werden massenhaft Tuberkelbazillen nachgewiesen.	
9	Unten 0·50 m hoch	Nichts Krankhaftes zu finden.	Am 10. Tage spontan gest., wahrscheinl. infolge großer Bißwunde auf dem Rücken.

Tabelle XII. II. Cornetscher Versuch (mit Teppich). 24. III. 08.

Lfde Nr.	Etage	Sektionsbefund	Bemerkungen
1.	2.	3.	4.
1	Oben 1·50 m hoch	In jeder Lunge 1 verkäster hanfkorngroßer Tuberkel, zahlreiche submiliare, frische. Linke Bronchialdrüse bohnen-, rechte erbsengroß, in beiden Käseherde. Portaldrüse bohnengroß, darin 6 Käseherde. Milz voller geschwollener Lymphknoten, einige Tuberkeln. In Leber kleine, gelbe, stecknadelkopfgroße Abszesse.	Offenbar schon disseminierte Miliar-Tuberkulose.
2	Oben 1·50 m hoch	In jeder Lunge 1 Tuberkel. Beide Bronchialdrüsen kirschgroß, stark verkäst. Milz geschwollen, Portaldrüse erbsengroß. In Leber wenige Abszesse.	
3	Oben 1·50 m hoch	In jeder Lunge 1 Tuberkel, zahlreiche submiliare. Bronchialdrüse kirschgroß, stark verkäst. Milz stark geschwollen, voller großer Lymphknötchen. Portaldrüse bohnengroß, hart, ohne Käse. In Leber kleine Abszesse.	Wie Nr. 1
4	Mitte 1 m hoch	Nichts Krankhaftes.	
5	Mitte 1 m hoch	In linker Lunge 1 verkäster Tuberkel. Linke Bronchialdrüse bohnengroß, mit Käseherden. Rechte erbsengroß, weich. Milz etwa doppelt so groß als normal, voll geschwollener Lymphknoten. Portaldrüse erbsengroß, jedoch weich. In Lunge zahlreiche submiliare Knötchen. In Leber kleine Abszesse.	Wie Nr. 1
6	Mitte 1 m hoch	In jeder Lunge 1 Tuberkel. Bronchialdrüsen verkäst, zu einem pflaumengroßen Paket vereinigt. Follikelschwellung in der Milz. Portaldrüse etwas über hanfkorngroß.	
7	Unten 0·50 m hoch	In rechter Lunge 1 Tuberkel, käsig. Rechte Bronchialdrüse kirschgroß, käsig. In Lunge reichlich submiliare Knötchen. Follikelschwellung in der Milz. Portaldrüse erbsengroß, hart.	Wie Nr. 1
8	Unten 0·50 m hoch	In rechter Lunge 1 Tuberkel. Rechte Bronchialdrüse bohnengroß mit reichlich Käse, linke erbsengroß, weich. Follikelschwellung der Milz. Portaldrüse erbsengroß, weich. In Lungen submiliare Knötchen.	Wie Nr. 1
9	Unten 0·50 m hoch	In linker Lunge 2 Tuberkel. Linke Bronchialdrüse kirschgroß, verkäst. Rechte Bronchialdrüse erbsengroß, weich. Milz vergrößert, Follikelschwellung, Portaldrüse erbsengroß, weich. Ileocoecaldrüse hanfkorngroß.	



Tuberkelbazillen enthalten, so enthält 1 Liter Luft 50000 Tuberkelbazillen. Das Meerschweinchen atmet in 10 Minuten 3 Liter Luft, in 2 Stunden 36 Liter Luft. In diesen konnten also enthalten sein 1800000 Tuberkelbazillen. Nehmen wir nach meinen vorstehend mitgeteilten Versuchen mit dem Inhalationsapparat an, daß nur 2 Prozent der verstäubten Bazillen in die Lunge gelangen, so hätte jedes Meerschweinchen ca. 36000 Tuberkelbazillen während des Versuches in die Lunge aufgenommen.

Nun ist allerdings wohl nicht das ganze trockene Sputum vom Brett bzw. Teppich losgelöst; ferner werden die losgelösten Teile nicht sämtlich in so feinen Staub übergeführt sein, daß sie gut flugfähig waren. Auch ist ein Teil — vielleicht die Hälfte — des ganzen Staubes während des Versuchs zur Ablagerung an Stellen gekommen, von wo er nicht wieder aufgewirbelt wurde. So mag im ganzen vielleicht nur $^1/_{10}$ der berechneten Zahl von Tuberkelbazillen in die Lunge der Tiere gelangt sein; das wären 3600 Bazillen und das ist in der Tat eine Zahl, welche nach meinen früheren Feststellungen in der Form von Wohnungsstaub zu jenen spärlichen tuberkulösen Herden in der Lunge führt, die ich bei der Sektion fand. Auch der Umstand, daß 2 Tiere frei von Tuberkulose blieben, zeigt, daß die Bazillenzahl des Staubes in diesen Versuchen sich an der Grenze der wirksamen Dosis bewegt hat.

Unter welchen Verhältnissen war aber diese Grenzdosis von Bazillen im Staub erlangt? Entsprechen diese den natürlichen Verhältnissen in menschlichen Wohnungen?

Ganz gewiß nicht. Die Beschmutzung mit Sputum war stark übertrieben; auch Cornet verwendete das ganze, von einem Patienten von 7 bis 11 Uhr entleerte Morgensputum, von dem unter natürlichen Verhältnissen doch sicher nur Bruchteile auf Fußboden oder Teppich gelangt wären. Dann ist es in den Versuchen unverzüglich getrocknet und nach dem Trocknen aufgewirbelt, während in praxi das vollständige Eintrocknen und die Verstäubung von wechselnden Zufälligkeiten abhängt. Vor allem aber wird unter natürlichen Verhältnissen niemals ein Teppich oder Fußboden mit einem „scharfen“ Besen so bearbeitet, wie es in den Versuchen geschah, sondern das Fegen erfolgt mit Haarbesen, die nur vorhandene feinste trockene Stäubchen aufzuwirbeln vermögen. Die kräftigen Bewegungen mit dem straffen Besen schleuderten durch mechanische Kraft fortgesetzt auch gröbere und schwere Staubteilchen in dem Atembereich der Versuchstiere, und dem Wiederabsetzen dieser eigentlich gar nicht flugfähigen Partikel wurde immer aufs neue entgegengearbeitet. — Endlich lag in der zeitlichen Ausdehnung des Versuchs eine starke Übertreibung. Beim Fegen eines Fußbodens oder Teppichs findet doch nur für wenige Minuten ein stärkeres Aufwirbeln von grobem Staub statt;



während in den Versuchen die dichte Staubwolke 2 Stunden lang unterhalten wurde (Cornet macht über die Dauer seines Versuchs keine Angaben).

Es ergibt sich aus Cornets und meinen Versuchen zwar zweifellos, daß sich aus phthisischem Sputum ein Staub herstellen läßt, dessen Einatmung Tuberkulose der Lunge hervorrufen kann. Aber die Bedingungen, die dazu erforderlich sind, die Menge des in feinen Staub überführbaren Sputums, die lange fortgesetzte Aufwirbelung dieses Staubes, die große Zahl von Tuberkelbazillen, die eingeatmet werden muß, um tuberkulöse Veränderungen zu bewirken — sind in der alltäglichen Umgebung des Menschen nicht erfüllt. Es lassen sich solche Verhältnisse denken und konstruieren; wenn z. B. größere Mengen phthisisches Sputum in ein Abteil eines Eisenbahnwagens entleert werden, dort Gelegenheit finden anzutrocknen und durch die mechanischen Erschütterungen des Wagens fortwährend aufgewirbelt werden; oder wenn in einer Wohnung Kinder auf einem Fußboden oder Teppich spielen, der eine Zeitlang vorher stark bespuckt und dann dem Trocknen ausgesetzt war; oder wenn in einer solchen Wohnung durch Fegen, Klopfen, Bürsten der früher bespuckten Teile langdauernd Staub aufgewirbelt wird und Kinder in diesem Staub sich aufhalten.

Das sind doch aber alles Ausnahmefälle. Für gewöhnlich wird ein Eisenbahnabteil nicht so bespuckt und nicht so schlecht gereinigt, daß die zurückbleibenden antrocknenden Sputumteile noch eine ernstlichere Gefahr repräsentieren; und auch unter den desolatesten Wohnungsverhältnissen kommt eine solche Sputumausstreuung und eine so irrationelle Reinigung kaum vor, daß der Tuberkelbazillengehalt des Luftstaubes an den jener Teppichversuche heranreicht.

Eine ausgedehntere Gefahr der natürlichen Wohnungsverhältnisse würde dagegen nur dann vorliegen, wenn der flugfähige tuberkelbazillenhaltige Staub, der bei gelegentlichem Fegen und bei Hantierungen aller Art sich erhebt, und bei ruhiger Luft und Fehlen von Erschütterungen auf Tischen, Stühlen, Schränken usw. sich ablagert, des öfteren so viel Tuberkelbazillen enthält, daß es für eine Infektion durch Inhalation ausreicht. Dieser Staub ist nach Heymanns Untersuchungen — auch wenn nur trocknes Sammeln in einiger Höhe des Zimmers eingehalten wird, um sicher nur flugfähigen Staub zu erhalten — in einem gewissen Prozentsatz tuberkelbazillenhaltig und infektiös für Meerschweinchen bei subkutaner oder intraperitonealer Einverleibung.

Daraus können wir aber noch nicht ersehen, ob der Tuberkelbazillengehalt solchen Staubes auch Infektion durch Inhalation zu bewirken vermag; und erst wenn dies der Fall wäre, hätten wir das Recht von der

Gefahr solchen Staubes für das Zustandekommen einer Inhalationstuberkulose zu entsprechen.

Ich habe daher im folgenden noch zwei Versuchsreihen angestellt, welche zur Beantwortung dieser Frage beitragen sollten, und in denen ich den gesammelten Staub teils von Versuchstieren inhalieren ließ, teils, zum Vergleich mit den früheren Untersuchungen Heymanns, subkutan einverleibte. Bei der ersten Versuchsreihe, deren Resultate in Tabelle XIII aufgeführt sind, verwendete ich Staub aus hiesigen Wohnungen von Schwindsüchtigen. Bei der zweiten Reihe (Tabelle XIV) benutzte ich Staub aus den Phthisikersälen einiger Krankenanstalten.

Geeignete Wohnungen von Phthisikern wurden mir von Breslauer Armenärzten und von der Fürsorgestelle der Landesversicherungsanstalt nachgewiesen. Ich bemühte mich, hygienisch möglichst desolate Verhältnisse herauszufinden, und wurde darin von den Herren Kollegen in dankenswertester Weise unterstützt; einige haben mich persönlich durch ihre Armenpraxis geführt. Obwohl ich auf diesen Gängen reichlich Gelegenheit hatte, Großstadtelend schlimmster Art kennen zu lernen, fand ich doch nirgends das, was ich eigentlich suchte, nämlich eine möglichst schmutzige Wohnung, deren kranke Bewohner ihr Sputum in größerer Menge auf den Fußboden entleeren, es dort in angetrocknetem Zustande zertreten und in Staubform aufwirbeln. Auch in der elendesten Behausung fand ich am Bett des Kranken oder in einer Ecke des Zimmers einen Eimer, einen zerbrochnen Topf oder irgend ein Gefäß vor, in das der Kranke sein Sputum entleerte. Wenn auch Flecken auf dem Fußboden in der Nähe des Eimers beweisen, daß einzelne Sputa gelegentlich neben das Gefäß geraten, so handelt es sich denn doch nicht um solche Mengen von Sputum und um eine solche Beladung der Luft mit tuberkelbazillenhaltigem Staub, daß nach meinen Versuchen darin eine häufigere Ursache für die Verbreitung der Phthise gefunden werden könnte.

Die Herren Kollegen sagten mir auch des öfteren, daß ich solche Verhältnisse, wie ich sie suchte, überhaupt nicht mehr in einem Kulturlande, oder zum mindestens nicht in den Städten finden würde; dafür sorge der Verkehr mit zahlreichen Menschen, die bereits eine Krankenhaus- oder Heilstättenbehandlung durchgemacht haben, die Anschläge betreffend das Ausspuckverbot in den Straßenbahnwagen, in öffentlichen Lokalen usw. und schließlich noch der durch solche Aufklärung gesteigerte natürliche Ekel vor dem Auswurf. Die Entgegnung „es sei ihnen zu ekelerregend“ wurde mir auch oft von Kranken zuteil, wenn ich fragte, ob sie wohl ihr Sputum auf die Erde entleerten. — Nach Angabe der hiesigen Ärzte bedarf es auch bei einem erstmaligen Besuch kaum einmal des ärztlichen Rates, den Auswurf in einem besonderen Gefäß zu



sammeln. Viel schwieriger durchzusetzen sei es, das kranke Eltern sich nicht mit ihren Kindern beschäftigen; und ich selbst habe Kinder auf dem Arm oder gar im Bett kranker Eltern mehrfach gefunden.

Inwieweit die Entleerung des Auswurfs in das Taschentuch, die ich gelegentlich beobachtete, eine Gefahr für die Umgebung werden kann, lasse ich dahingestellt. Das Antrocknen und eventuelle Verstäuben vollzieht sich hier wohl entschieden leichter; ob aber die relativ großen, nach meinen Versuchen zur Infektion erforderlichen Mengen von Tuberkelbazillen häufig auf diese Weise in Staubform in die Luft gelangen, darüber kann ich kaum urteilen, möchte es aber bezweifeln, zumal anscheinend das Taschentuch immer nur aushilfsweise beim Spazierengehen oder während der Reinigung des Speisegefäßes benutzt wird.

Den Staub entnahm ich ähnlich wie Heymann, d. h. ich fegte ihn mit feinen Tuschpinseln auf Regalen, Schränken, Türsimsen, Bilderrahmen zusammen und transportierte ihn in kleinen Glasfläschchen. Entnahme von Fußboden habe ich vermieden, weil dabei auch größere Partikel in die Proben gekommen wären, die bei dem starken künstlichen Aufwirbeln in meinem Inhalationsapparat wohl in die Atemluft übergehen konnten, aber nicht durch die unter natürlichen Verhältnissen in Betracht kommenden Luftströme und mechanischen Bewegungen. — Der Staub wurde fast immer unmittelbar, nur ausnahmsweise nach kurzer Aufbewahrung im Dunkeln, verwendet. Mikroskopisch bestand er aus Asche- und Kohlestäubchen, viel feinen, amorphen, nicht näher zu bestimmenden Elementen und reichlich Kleiderfasern, hauptsächlich Wolle und Baumwolle.

Von den etwa 70 Phthisikerwohnungen, deren Adressen mir die Herren Kollegen überließen, schieden eine Anzahl von vornherein nach den Angaben, andere bei Besichtigung der Verhältnisse aus. Benutzt habe ich nur die Wohnungen von Kranken mit möglichst florider Phthise, reichlichem Auswurf und positivem Bazillenbefund.

So blieben nur etwa 15 Wohnungen als brauchbar übrig. Von einigen derselben möchte ich wenigstens ein ungefähres Bild durch folgende Skizzierung entwerfen:

1. Paul Sp. 35 J. Piastenstraße.

Kleiner Vorraum, kleine Küche, daneben ein schmales einfenstriges Zimmer (3·50 : 2·00 m), an dessen einer Längswand 2 Betten, gegenüber Ofen, Sofa, Spind nur eben Platz haben. Hier hält sich der Kranke meist auf. Am Bett ein Eimer mit etwas Wasser gefüllt, darin einige Sputa. Reichlicher Husten. — Frau und ein Säugling halten sich meist in der Küche auf. — Staub entnommen vom Spind, einigen Bilderrahmen und einer Wanduhr über dem Sofa.

2. Paul H. 45 J. Sternstraße.

Wohnung unter dem Dach nach dem Hof. Niedrige Küche, daneben ebenso niedriges, kleines Schlaf- und Wohnzimmer, einfenstrig. H. ist dauernd bettlägerig, hustet viel. Über seinem Bett ein Bild, am Fußende des Bettes ein etwa mannshoher Schrank, stark bestaubt.

Von beiden Staubentnahme.

Auf einem Stuhl am Bett ein altes Glas, in welches das Sputum entleert wird.

3. Theodor W. 50 J. Herzogstraße, Hinterhaus.

Die aus dunklem Vorraum, gleichzeitig Küche, einem niedrigen, größeren, zweifenstrigen Wohnzimmer ($4:3^{m}$) und einem einfenstrigen, kaum 2^{m} breiten Schlafzimmer bestehende Wohnung liegt über einer Silberwäsche, von der aus Salpetersäuredämpfe beim Öffnen der Fenster in die Räume dringen. Der Kranke ist dauernd bettlägerig, hustet sehr viel. Am Bett ein alter eiserner Kochtopf, darin Sputa. Daneben auf der mit Sand bestreuten ungestrichenen Diele einige Flecke, die wohl von Auswurf herrühren mögen. An einem Bettpfosten ein rotes, schmutziges Taschentuch „zum Mundwischen".

Am Fußende des Bettes ein Sofa, am Kopfende ein mannshoher Schrank mit viel altem Gerümpel. Darauf viel Staub.

Gegenüber vom Sofa, ohne daß ein Gang dazwischen bleibt, ein etwa mannshohes Schreibspind. Staubentnahme von diesen Spinden.

Die ganze Wohnung macht einen sehr schmutzigen Eindruck.

Übrigens hat die Familie einige schulpflichtige und kleinere Kinder — die der Vater angeblich nie ins Bett nimmt — und hält zwei Schlafburschen.

4. Reinhold L. 28 J. Wörtherstraße.

Küche und Wohnzimmer miteinander nicht verbunden, sondern beide nur vom Korridor aus zu erreichen. Zwei Fenster nach dem Hof. Im Wohnzimmer, das sehr schmutzig ist, zwei Betten, ein Tisch, Kinderwagen, darin ein Säugling, am Kopfende des Krankenbetts ein mannshoher Kleiderschrank.

Der Kranke ist dauernd bettlägerig, hustet viel. Am Bett ein blecherner Topf mit Wasser für Sputum.

Staubentnahme von dem Kleiderschrank, einem Bild über dem Krankenbett und einem Spiegel an der gegenüberliegenden Wand.

Die Inhalation des in dieser Weise gesammelten Staubes erfolgte teils mit dem Gebläseapparat (1. Modell), teils mit dem Windradapparat (2. Modell). Als Versuchstiere wurden nur Meerschweinchen verwendet.

Trotzdem die Tiere bis zu 2 Stunden in einer überaus dichten Staubwolke saßen, sind sämtliche Versuche der beiden Reihen negativ ausgefallen (s. Tabellen XIII und XIV).

Von den zugehörigen 13 Kontrolltieren, die ich teils intraperitoneal, wie Heymann, teils subkutan mit dem Staub impfte, erkrankten zwei Tiere (15·4 Prozent, bei Heymann 18·4 Prozent) und zwar eins, das mit Staub aus Wohnungen intraperitoneal geimpft war, und eines, das



Tabelle XIII.
Versuche mit Inhalation von Staub aus Phthisikerwohnungen.

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Zeit, während der das Tier den Staub geatmet hat	Sektionsbefund (nach 4 bis 6 Wochen)	Bemerkungen
1.	2.	3.	4.	5.
			I. Im Gebläseapparat.	
1	390 grm	15 Minuten	Nichts Krankhaftes.	
2	500 „	½ Stunde	In Lunge 1 verdächtiger Knoten, jedoch ohne Riesenzellen und Tuberkelbazillen. Bronchialdrüsen erbsengroß, histologisch ohne krankhaften Befund. 1 Bronchialdrüse an Meerschweinchen intraperitoneal weitergeimpft. Dieses erkrankt nicht und zeigt bei Sektion nichts Krankhaftes, auch keine Knötchen in den Lungen. Demnach ist der Knoten in der Lunge als Lymphknoten anzusehen.	
3	550 „	1 „	In Lunge 1 verdächtiger Knoten, der sich jedoch mikroskopisch sicher als Lymphknoten erweist. Bronchialdrüsen erbsengroß, histologisch normal. Mit einer von ihnen 1 Meerschweinchen intraperitoneal geimpft. Sektion nach 8 Wochen nichts Krankhaftes.	
			II. Im Windradapparat.	
4	350 grm	10 Minuten	Nichts Krankhaftes.	
5	340 „	15 „	In Lungen nichts Krankhaftes, Bronchialdrüsen kaum hanfkorngroß. Leber und Milz voller hirsekorn- bis erbsengroßer Abszesse. Mesenterialdrüsen bis bohnengroß, ganz vereitert. Aus dem Eiter werden gezüchtet fast nur Diplokokken, die den Meningokokken ähnlich sehen, Gram-negativ sind, jedoch auf gewöhnlichem Agar wachsen. 2 Meerschweinchen intraperitoneal geimpft, davon zeigt nach 6 Wochen bei der Sektion keines krankhafte Veränderungen.	Saß mit Nr. 8 im selben Käfig.
6	300 „	20 „	Nichts Krankhaftes.	
7	310 „	30 „	Nichts Krankhaftes.	



Tabelle XIII. (Fortsetzung.)

Lfde. Nr.	Gewicht des Tieres	Zeit, während der das Tier den Staub geatmet hat	Sektionsbefund (nach 4 bis 6 Wochen)	Bemerkungen
1.	2.	3.	4.	5.
8	330 grm	30 Minuten	An Lungen und Bronchialdrüsen nichts Krankhaftes. Hirsekorn- bis erbsengroße Abszesse in Leber und Milz. Milz kaum vergrößert. Mesenterialdr. bis pflaumengroße Eitersäcke. Im Eiter und den Abszeßwänden finden sich Diplokokken, Tuberkelbazillen können nicht nachgewiesen werden.	Spontan gestorben nach 26 Tagen.
9	320 „	1 Stunde	Nichts Krankhaftes.	
10	450 „	1 „	Nichts Krankhaftes.	
11	360 „	1 „	Nichts Krankhaftes.	
12	255 „	1 „	Nichts Krankhaftes.	
13	350 „	1 „	Nichts Krankhaftes. In rechter Lunge 3 hanfkorngroße Lymphknoten.	
14	400 „	1½ „	Nichts Krankhaftes.	
15	420 „	2 Stunden	Nichts Krankhaftes.	
16	380 „	2 „	Nichts Krankhaftes.	
17	520 „	2 „	Nichts Krankhaftes.	
18	365 „	2 „	Nichts Krankhaftes.	

Tabelle XIV. Versuche mit Staub aus Krankenanstalten.

Lfde. Nr.	Quelle des Staubes	Gewicht des Tieres	Zeit, während der das Tier den Staub geatmet hat	Sektionsbefund (nach 4 Wochen)
1.	2.	3.	4.	5.
	I. Im Gebläseapparat.			
1	Wartezimmer der Landesfürsorge-anstalt für Lungen-kranke	? ?	15 Minuten	Nichts Krankhaftes.
	II. Im Windradapparat.			
2	Phthisikersaal im Allerheiligenhospital	400 grm	½ Stunde	Nichts Krankhaftes.
3	desgl.	300 „	½ „	Nichts Krankhaftes.
4	„	310 „	1 „	Nichts Krankhaftes.
5	„	300 „	1 „	Nichts Krankhaftes.
6	„	485 „	2 Stunden	Nichts Krankhaftes.
7	„	370 „	2 „	Nichts Krankhaftes.



mit Staub aus dem Phthisikersaal des Allerheiligen-Hospitals subkutan geimpft war. Obwohl also Tuberkelbazillen, wie wir sehen, in dem Staub vorhanden waren, ist doch keines von den Tieren, die große Mengen dieses Staubes geatmet haben, erkrankt.

Durch die vorstehenden Versuche kommen wir, glaube ich, zu einer zutreffenderen Anschauung von der Gefahr der Staubinfektion bei der Verbreitung der Tuberkulose, als sie bisher in weiten Kreisen angenommen wurde.

Gewiß ist die Gefahr einer Infektion durch trockenen Staub, wie er sich unter natürlichen Verhältnissen in Phthisikerwohnungen findet, nicht ganz abzuleugnen. Es müssen aber, wenn auf diesem Wege Infektionen innerhalb der Wohnungen zustande kommen sollen, eine Anzahl begünstigender Momente zusammentreffen und dies wird nicht gerade häufig der Fall sein.

Solche Momente sind:

1. Das Sputum muß auf den Fußboden oder ins Taschentuch entleert werden und hier völlig eintrocknen. Daß ein hinreichend vollständiges Austrocknen bei Taschentüchern selten vorkommt, ist von Beninde erwiesen. Auch das vollständige Austrocknen auf dem Fußboden erfolgt nicht immer leicht; namentlich unter ärmlichen Wohnungsverhältnissen ist häufig die Luft zu feucht und zu wenig bewegt. Dauert es längere Zeit bis zum vollen Austrocknen, so wird unterdes die Belichtung schwächend auf die Tuberkelbazillen wirken.

2. Das Sputum muß nach dem Trocknen fein zerrieben werden. Bei dem an Taschentüchern völlig angetrockneten Sputum gelingt dies relativ leicht. Das am Fußboden befindliche Sputum wird aber nur genügend zerkleinert, wenn es sich an reichlich begangenen Stellen befindet; und dies wird sehr selten vorkommen. Wo sich Sputumflecke auf dem Fußboden finden, da ist es gewöhnlich in Ecken und Winkeln oder neben den Speigefäßen, also an Stellen, die selten begangen werden. In jedem Falle wird nur ein relativ kleiner Bruchteil des angetrockneten Sputums so zerkleinert werden, das daraus Splitter in Staubform entstehen (vgl. die Versuche Heymanns).

3. Von den entstandenen Sputumstäubchen geht der größte Teil nur durch mechanische Bewegungen vorübergehend in die Luft über und setzt sich sehr bald wieder zu Boden. Nur während der Einwirkung der mechanischen Bewegung können diese Staubanteile eingeatmet werden; also namentlich während der trockenen Reinigung des Zimmers. Der Anteil der wirklich flug- und schwebefähigen Teilchen ist dagegen stets außerordentlich gering.



4. Trotzdem müssen die in Staubform eingeatmeten Tuberkelbazillen, um Infektion hervorzurufen, in sehr reichlicher Menge vorhanden sein; denn nach meinen Untersuchungen gehen nach der Inhalation von tuberkelbazillenhaltigem Wohnungsstaub im Mittel nur etwa 4 Prozent bis in die feineren Bronchien; und außerdem wirkt aus den S. 526 angeführten Gründen von den hierher gelangten Tuberkelbazillen bei weitem nicht jeder einzelne infektiös, sondern erst mehr als 2000 Bazillen rufen sichere Infektion hervor. Um daher mit trockenem Wohnungstaub durch Inhalation Tuberkulose zu bewirken, dazu gehören bei Meerschweinchen mindestens 50000 eingeatmete Tuberkelbazillen, beim Menschen vielleicht noch erheblich mehr! Weder bei der Einatmung feinsten schwebenden Staubes, noch bei der gelegentlichen, kurz dauernden Einatmung mechanisch aufgewirbelten gröberen Staubes werden häufiger solche Mengen virulenter Bazillen in der Atemluft vorhanden sein.

Alle diese Momente müssen bei der Einschätzung der Gefahr der Staubinhalation gewürdigt werden. Wenn Cornet darauf verweist, daß das auf den Fußboden gespuckte Sputum gleichsam ein großes Reservoir darstelle, aus dem immer wieder feinste Staubteilchen nachrücken, und wenn er gar annimmt, daß für gewöhnlich die gesamten Bazillen des Auswurfs in trockenen Staub übergehen und eingeatmet werden können, so ist das eine ganz enorme Überschätzung dieses Infektionsmodus. Cornet will durch solche Hinweise die Überlegenheit der Staubinfektion über die Tröpfcheninfektion erläutern. Aber ganz mit Unrecht! Man braucht nur zu erwägen, daß gerade bei der Tröpfcheninfektion der hustende Phthisiker ein wirklich unerschöpfliches Reservoir darstellt, aus welchem fortgesetzt Tröpfchen in infektiöser Form in die Luft übergehen. Und hier werden die Tröpfchen von den erkrankten Stellen des einen Menschen ohne jede Beeinflussung durch die Umgebung direkt in die Atemluft anderer Menschen gebracht; ferner dringt ein volles Drittel der Tröpfchen bis in die feinsten Bronchien vor, und fast jeder einzelne dorthin gelangte Tuberkelbacillus vermag Infektion zu bewirken. Bei der Tröpfcheninhalation kommen also alle jene Momente in Wegfall, welche das ausgeworfene Sputum erst vorbereiten und in feinen trockenen Staub überführen müssen, ehe der relativ weite und indirekte Weg bis in die Atemluft anderer Menschen und zu den Ansiedlungsstätten der Tuberkelbazillen von den Sputumbazillen zurückgelegt werden kann.

Eigentlich sind es nur die kurzen Zeiten der trokenen Zimmerreinigung, die in etwas ausgiebigerer Weise die Gefahr der Weiterverbreitung für die Bewohner eines Zimmers mit sich bringen; und diese Gefahr kann durch die Art der Reinigung, durch gleichzeitige Zuglüftung, durch tunlichstes zeitweises Verlassen des Zimmers seitens der Bewohner usw.

erheblich herabgemindert werden, Maßnahmen, die in den allermeisten Fällen in praxi schon jetzt getroffen werden.

Zu erwägen ist noch die Möglichkeit, ob nicht bei der Staubinhalation der Anteil, welcher in Mund, Nase, Rachen usw. zurückbleibt, bzw. in den Darm übergeht, von hier aus in den Körper eindringen kann. Die Verhältnisse liegen bei der Staubinhalation insofern eben anders, wie bei der Tröpfcheninfektion, als der Anteil, der in den ersten Wegen haften bleibt, bzw. durch Flimmerbewegung und Hustenstöße dahin zurückkommt, viel erheblicher ist, als bei den Tröpfchen; und auch gröbere, zahlreiche Tuberkelbazillen enthaltende Staubteilchen können nach mechanischer Aufwirbelung bis in die oberen Eingangswege geführt werden, während sie für einen Transport bis zu den feineren Bronchien nicht flugfähig genug sind. Ich halte es recht wohl für möglich, daß durch inhalierten Staub gelegentlich Halsdrüsen- oder Cervicaldrüseninfektionen zustande kommen, deren weiterer Verlauf und Ausgang dann außerordentlich verschieden sein kann. Für Infektion vom Darm aus ist dagegen selbst der verschluckte relativ große Anteil von tuberkelbazillenhaltigen Stäubchen für gewöhnlich noch als ungenügende Dosis anzusehen.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Versuche über die Durchgängigkeit des Darms für Tuberkelbazillen.

Von

Prof. H. **Reichenbach** und Stabsarzt **Bock** in Breslau.

In der Beweisführung für die intestinale Entstehung der Tuberkulose spielt bei vielen Autoren die Behauptung, daß die Darmwand normalerweise für Bakterien durchlässig sei, eine wichtige Rolle. Es soll auf diese Weise die frühe und vorzugsweise Erkrankung der Lungen erklärt werden, die sonst mit der Annahme der intestinalen Infektion im Widerspruch stehen würde: die Bazillen sollen während der Verdauung die intakte Darmwand passieren, mit dem Lymphstrom durch die Mesenterialdrüsen hindurchgehen und durch den Ductus thoracicus in den kleinen Kreislauf und so in die Lungen gelangen, wo sie stecken bleiben und zur Erkrankung führen.

Schon v. Behring hat in seinem Kasseler Vortrage darauf hingewiesen, daß der Darm junger Meerschweinchen für Milzbrandbazillen leicht durchlässig sei — später haben dann Bartel (1), Calmette (2), Schlossmann (3), Ravenel (4), Pawlowsky (5) ebenfalls die physiologische Bakteriendurchlässigkeit des Darmes zur Stütze ihrer Anschauungen herangezogen.

Nun liegt allerdings eine ganze Reihe von Arbeiten vor, aus denen eine solche physiologische Durchlässigkeit des Darmes hervorzugehen scheint; ebenso zahlreich sind aber die Autoren, die ein Hindurchwandern der Bakterien auf das entschiedenste in Abrede stellen. Ein Teil der außerordentlich schroffen Widersprüche zwischen den einzelnen Ansichten läßt sich aus der verschiedenen Methodik, gegen die sich häufig schwer



wiegende Einwände erheben lassen, und aus der Verwendung verschiedener und verschieden alter Versuchstiere erklären, — ein anderer Teil bedarf aber zweifellos noch weiterer Aufklärung, so daß die Frage trotz der großen vorliegenden Literatur immer noch nicht als spruchreif angesehen werden kann.

Es ist daher auch nicht unsere Absicht, die gesamte Frage der Bakteriendichtigkeit der Darmwand an dieser Stelle zu besprechen, zumal da sie in einer anderen, demnächst erscheinenden Arbeit von dem einen von uns (R.) ausführlich behandelt werden wird.

Wir wollen uns hier darauf beschränken, die Frage zu erörtern, die für die Entstehung der Tuberkulose die wichtigste ist, die Frage nämlich, ob Tuberkelbazillen durch die Darmwand hindurch und weiter zu den Lungen gelangen können.

Aus der bisherigen Literatur über diese Frage, läßt sich trotz ihres Umfanges kein genügend klares Bild gewinnen. Wohl kann man mit Sicherheit sagen, daß unter gewissen Umständen ein Durchtritt der Tuberkelbazillen möglich ist; über die näheren Bedingungen aber, unter denen er zustande kommt, und über die Bedeutung, die er für das Zustandekommen der Infektion besitzt, ist noch keineswegs Klarheit erzielt. Zum Teil liegt das wohl an der sehr verschiedenen und nicht immer glücklichen Fragestellung der einzelnen Arbeiten, zum Teil aber auch daran, daß in dem Bestreben, mit möglichster Sicherheit einen Durchtritt zu erreichen, häufig unter so extremen Bedingungen gearbeitet ist, daß die Resultate jeden Wert für die Beurteilung der wirklichen Verhältnisse verlieren.

Zur besseren Übersicht über ihre Ergebnisse, wird es zweckmäßig sein, die bisher vorliegenden Arbeiten in drei Gruppen einzuteilen.

Zu der ersten Gruppe sind diejenigen zu rechnen, in denen eine Infektion der Versuchstiere durch die intestinale Einverleibung von Tuberkelbazillen zu erzielen versucht worden ist. Dies ist die weitaus umfangreichste Gruppe — schon aus der Zeit vor der Entdeckung des Tuberkelbacillus liegen eine Reihe von Mitteilungen über positive Fütterungsresultate mit Sputum oder Perlsuchtmaterial vor. Für uns von Interesse sind aber nur diejenigen Untersuchungen, bei denen eine einigermaßen genaue Dosierung der verfütterten Tuberkelbazillen vorgenommen wurde, da von der Größe der Dosis im wesentlichen der Erfolg abhängt. So ist denn auch fast allen positiven Versuchen gemeinsam, daß sehr große, weit über die natürlichen Verhältnisse hinausgehende Mengen gegeben wurden. Beispielsweise ist die wirksame Dosis gefunden worden für Ziegen zu 200 mg (Calmette), für Meerschweinchen zu 10 mg (Calmette und Breton) (6), (Reichenbach) (7), zu 12 mg (Laffert) (8). Bei



Kaninchen scheint eine Infektion vom Darm aus sehr schwierig zu sein — 50 mg Typus bovinus waren unsicher und 180 mg Typus humanus waren völlig wirkungslos (Alexander) (9). In den Versuchen von Bartel war trotz sehr hoher Dosen (bis zu 5 Glyzerin-Agar-Kulturen) und sehr langer Beobachtungszeit (172 Tage) nur ein Eindringen der Bazillen in die Lymphdrüsen ohne makroskopisch sichtbare Veränderungen eingetreten.

Außer von der Größe der Dosen scheint der Erfolg auch von der Art des Vehikels abhängig zu sein; Milch gibt besonders gute Resultate (Calmette, Orth) (10). Auch die Art der Einverleibung dürfte eine Rolle spielen, vielleicht sind die sehr niedrigen Werte, die Orth bei Injektion in das Rektum als tödliche Dosis für Meerschweinchen gefunden hat, 0·1 mg, mit auf den Modus der Einverleibung zurückzuführen.

Im ganzen läßt sich das Resultat aller dieser Versuche dahin zusammenfassen, daß es bei den meisten Versuchstieren gelingt, mit genügend großen Dosen eine Infektion vom Darm aus zu erzielen. Der Verlauf der Infektion wird übereinstimmend so geschildert, daß zunächst die Mesenterialdrüsen erkranken, daß dann die Milz, häufig auch gleichzeitig mit ihr die Lunge und die übrigen Lymphdrüsen ergriffen werden. Immer aber vergeht längere Zeit, bis eine manifeste Tuberkulose, bzw. der Tod des Tieres eintritt.

Ein Durchtritt durch die Darmschleimhaut hat also in diesen Versuchen sicher stattgefunden, über die Schnelligkeit des Durchtritts aber und die Menge der durchgetretenen Bazillen sagen sie noch nichts aus.

In der zweiten Gruppe ist nun der Versuch gemacht, die Schnelligkeit des Durchtritts durch die Darmwand experimentell zu ermitteln. Die Untersuchungen sind durchweg so angestellt, daß die Versuchstiere vor dem Zustandekommen einer manifesten Tuberkulose getötet, und daß dann die einzelnen Organe, teils mikroskopisch, teils durch den Tierversuch, auf das Vorhandensein von Tuberkelbazillen geprüft wurden.

In diese Gruppe gehört ein Teil der Versuche von Bartel (1). Bartel konnte bei einem Kaninchen, das zwei Tage gehungert hatte, und dann an zwei aufeinander folgenden Tagen 11 Glyzerin-Agarkulturen mit Milch vermischt erhalten hatte, 5 $^1/_2$ Stunde nach der letzten Nahrungsaufnahme, also mindestens zwei Tage nach Beginn der Fütterung, in der Mesenterialdrüse in einem Ausstrichpräparat zwei leuchtend rot gefärbte Stäbchen vom Aussehen der Tuberkelbazillen nachweisen. Schnittfärbung und Tierversuch ergaben negatives Resultat. Bei weiteren Versuchen mit etwas kleineren Dosen (1 bis 3 Glyzerin-Agarkulturen) wurde ein Durchtritt in die Mesenterialdrüsen erst vom 18. Tage an konstatiert.



Aber auch hier ist der Befund an dem Impftier keineswegs so, daß sich die Diagnose auf Tuberkulose mit Sicherheit stellen ließe; erst am 20. Tage wurde an dem Impftier durch den Nachweis von Tuberkelbazillen sichere Tuberkulose festgestellt.

Von Bartels Meerschweinchenversuchen kommen hier zwei in Betracht: beide Tiere wurden mit je einer Glyzerin-Agarkultur gefüttert. Bei dem einen, das nach 16 Tagen getötet wurde, ergab sich bei dem mit den Mesenterialdrüsen geimpften Probetier ein allenfalls als Tuberkulose anzusehender Befund, bei dem zweiten, das nach 23 Tagen getötet wurde, enthielten die Mesenterialdrüsen sichere Tuberkelbazillen. Dieser Befund hat nichts Überraschendes, wenn man bedenkt, daß beide Tiere mit einer auch intestinal sicher tödlichen Dosis gefüttert waren.

Auch die meisten Versuche von Kovacs (11) gehören hierher. Diese Versuche beanspruchen deshalb besonderes Interesse, weil sie wenigstens zum Teil mit relativ kleinen Dosen angestellt sind. Die Resultate sind aber sehr unregelmäßig: positive und negative Befunde wechseln fortwährend miteinander ab, und auch in dem Ergriffenwerden der einzelnen Organe läßt sich keine bestimmte Reihenfolge feststellen. Bei kleineren Dosen (0·2 bis 0.6 ^{mg}), in Milch verabreicht, ist nach 7 Stunden Leber und Mesenterialdrüse positiv, Lunge negativ, nach 7 Tagen Lunge positiv, Leber und Milz negativ, nach 10 Tagen Lunge, Milz negativ, Leber wieder positiv, nach 52 Tagen nur Mesenterialdrüse positiv. Ähnlich verhält es sich bei großen Dosen (10 bis 12 ^{mg}). Nach 24 Stunden Milz, Lunge, Cervicaldrüsen positiv, nach 2 Tagen nur Submentaldrüsen, bei einem anderen Tiere nur Cervicaldrüsen positiv, nach 4 Tagen Milz, Leber und Bronchialdrüsen, nach 10 Tagen nur wieder Mesenterialdrüsen positiv. Nach 22 und 31 Tagen wurden bereits Tuberkel in der Lunge nachgewiesen.

Ebenso unregelmäßig verlief eine dritte Reihe.

Zweifellos haben also bei diesen Versuchen von Kovacs Zufälligkeiten eine große Rolle gespielt, welche die Verwertung der Resultate erschweren. Jedenfalls bedürfen einige der Ergebnisse, und besonders die Beobachtung, daß auch bei kleineren Dosen sich schon nach 7 Stunden in Leber und Mesenterialdrüsen Bazillen finden, der Nachprüfung.

Weitere Versuche in dieser Richtung sind von Orth (10) auf der Wiener Tuberkulosekonferenz mitgeteilt worden. Danach ist es ihm in Gemeinschaft mit Lydia Rabinowitsch gelungen, bei Meerschweinchen nach rektaler Injektion einer Bazillenaufschwemmung schon vom dritten Tage an Bazillen in den Mesenterialdrüsen und in der Lunge, später auch in der Leber nachzuweisen. Über die Größe der verwandten Dosen ist in der kurzen Mitteilung leider nichts enthalten, da aber Orth an einer



anderen Stelle angibt, daß 0.1^{mg} bei rektaler Einverleibung bereits sicher zu tödlicher Infektion führt, so darf man wohl annehmen, daß auch bei diesen Versuchen keine allzu großen Dosen angewandt sind. Vielleicht erklärt aber auch hier die Art der Applikation die rasche Wirkung.

Schließlich gehört hierher noch ein Versuch an Ferkeln, den L. Rabinowitsch (12) in Gemeinschaft mit Oberwarth angestellt hat. Drei Ferkeln von 5 Wochen wurden nach Unterbindung des Ösophagus durch eine Magenfistel große Mengen von Tuberkelbazillen ($1 \cdot 2$ bis 3^{grm}) in den Magen gebracht. Die Tiere wurden nach 22 Stunden, 3 Tagen und 21 Tagen getötet. Schon nach 22 Stunden waren im Blut, in der Lunge und in den Mesenterialdrüsen Tuberkelbazillen nachzuweisen, bei den später getöteten Tieren auch in Leber, Niere und Leberdrüse, bei dem 21 tägigen Tiere wieder nur in Blut, Lunge und Mesenterialdrüsen. Für die normalen Verhältnisse wird man aus diesem Versuch schwerlich Schlüsse ziehen dürfen. Die Tiere waren durch die Operation, wie die Verfasser selber angeben, sehr heruntergekommen, außerdem waren die verabreichten Kulturmengen sehr groß. Daß hierdurch der Durchtritt durch den Darm in abnormer Weise begünstigt worden ist, kann kaum einem Zweifel unterliegen.

Die Untersuchungen der zweiten Gruppe haben also noch kein ganz einheitliches Bild geliefert. Man wird aber zugeben müssen, daß von verfütterten Bazillen, besonders wenn sie in sehr großen Dosen gegeben werden, oder wenn sonst begünstigende Umstände vorhanden sind, schon in den ersten Tagen nach der Fütterung einzelne die Darmwand, eventuell auch die Mesenterialdrüsen passieren und in den Kreislauf und in die Organe gelangen können. Daß aber die Zahl dieser Bazillen nicht bedeutend ist, darf man wohl aus der Unregelmäßigkeit der Resultate folgern.

Eine ganz andere Frage ist es nun, mit welcher sich die Untersuchungen der dritten Gruppe beschäftigen. Mit dem langsamen Durchtritt vereinzelter Bazillen ist offenbar den Anhängern der intestinalen Entstehung wenig gedient; wenn die Darmdurchlässigkeit eine wesentliche Stütze für ihre Theorie abgeben soll, so kann nicht der Nachweis genügen, daß von einer ungeheuren in den Darm gebrachten Bazillenmenge während eines langen Zeitraumes einige wenige den Darm passieren, um dann noch größtenteils in den Mesenterialdrüsen stecken zu bleiben, sondern es muß nachgewiesen werden, daß auch bei kleinen Dosen eine so große Zahl von Bazillen so rasch in den Kreislauf und in die Lunge gelangt, daß ihre Wirkung sich mit der der Inhalation vergleichen läßt. Es ist deshalb auch immer besonderer Wert darauf gelegt, eine gewissermaßen physiologische Durchlässigkeit der Darmwand für Bakterien, die auf der Höhe der Verdauung und





zwar besonders der Fettverdauung, in Erscheinung treten soll, experimentell festzustellen. Das sind die Untersuchungen, die wir in der dritten Gruppe zusammenfassen möchten.

Zunächst liegt hier eine Reihe von Untersuchungen am Hunde vor.

Nicolas und Descos (13) haben im Jahre 1902 Hunden große Mengen von Tuberkelbazillen in einer fetten Suppe verabreicht und haben in gewissen Fällen die Bazillen nach 3 Stunden im Ductus thoracicus mikroskopisch und durch Meerschweinchenimpfung nachweisen können. In ähnlicher Weise haben Bisanti und Panisset (14) 6 Hunden, die 24 Stunden vorher auf Wasserdiät gesetzt waren, eine tuberkelbazillenhaltige Suppe verabreicht und 4 bis 5 Stunden darauf im Herzblut bei vieren von ihnen Tuberkelbazillen durch den Tierversuch nachgewiesen.

Auch Ravenel (4) hat eine Versuchsreihe an Hunden angestellt: die Tuberkelbazillen wurden ihnen in einer Emulsion von geschmolzener Butter mit der Schlundsohle beigebracht und ebenfalls bei 8 von 10 Tieren nach 3 ½ bis 4 Stunden im Chylus und den Mesenterialdrüsen nachgewiesen.

Gegen die Versuche von Nicolas und Descos sowohl wie gegen die von Bisanti und Panisset läßt sich der Einwand erheben, daß die Autoren mit übertrieben großen Dosen gearbeitet haben, die doch vielleicht eine, wenn auch mikroskopisch nicht nachweisbare Schädigung des Darmepithels verursacht haben. Vermutlich ist das Zustandekommen einer solchen Schädigung auch durch das Hungern der Versuchstiere unterstützt worden.

Ravenel hat die von ihm angewandten Dosen nicht angegeben. Bei seinen Versuchen war aber die Möglichkeit einer Schädigung des Darmes dadurch gegeben, daß er die Hunde eine Zeitlang vorher mit Rizinusöl behandelt hat, um den Darm von allen fremden Stoffen zu befreien, die die Schleimhaut hätten verletzen können. Wir möchten es aber nicht für ausgeschlossen halten, daß gerade diese Behandlung mit Rizinusöl erst recht eine Darmreizung zustande gebracht und damit die Durchlässigkeit erhöht hat.

Auffallen muß auch bei diesen Versuchen, daß immer nur ein gewisser Prozentsatz der Hunde positive Resultate gibt. Wenn es sich wirklich um ein physiologisches Phänomen handelte, so wäre doch zu erwarten, daß alle Hunde gleichmäßig reagierten. Entweder müssen hier also ungewöhnlich große individuelle Verschiedenheiten zwischen den einzelnen Tieren bestehen, oder das Zustandekommen des Versuches muß von unbekannten und deshalb vom Experimentator nicht zu beherrschenden Umständen abhängig sein.



Eine große Bedeutung werden wir aber diesen Hundeversuchen überhaupt nicht zuerkennen können, da die Hunde vom Darm aus so gut wie überhaupt nicht zu infizieren sind.

Eine viel größere Bedeutung haben für uns die Versuche, die an tuberkuloseempfänglichen Tieren angestellt sind. Da sind zunächst zwei vollständig negative Kaninchenversuche von Bartel zu erwähnen. In dem ersten erhielt ein 6 Monate altes Kaninchen nach 24 stündigem Hungern 2 Glyzerin-Agarkulturen; nach 6 Stunden getötet, hatte es in den Mesenterialdrüsen keine Bazillen. Das zweite Tier war 3 Wochen alt, bekam 8 Glyzerin-Agarkulturen und wurde 2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme getötet — auch hier konnten keine Tuberkelbazillen nachgewiesen werden.

Das Hauptinteresse gebührt aber den Versuchen an unserem gebräuchlichsten und empfänglichsten Tuberkuloseversuchstier, dem Meerschweinchen. Hierher könnte man wohl noch den einen, bei Gruppe 2 schon besprochenen Versuch von Kovacs rechnen, der beim Meerschweinchen 7 Stunden nach der Fütterung Tuberkelbazillen in Leber und Mesenterialdrüse auffand.

Eine besondere Stellung nehmen die Versuche von Schlossmann und Engel (3) ein.

Schlossmann und Engel experimentierten ausschließlich an jungen Meerschweinchen, deren Darm nach der Anschauung von Behrings besonders durchlässig sein soll. Da es den Autoren besonders auf den Nachweis in den Lungen ankam, haben sie nur die Lungen untersucht, und, um jedes unabsichtliche Hineingelangen vom Keimen, etwa durch Aspiration, zu vermeiden, eine recht komplizierte Versuchsanordnung getroffen. Sie haben die Tuberkelbazillen nicht verfüttert, sondern sie direkt auf operativem Wege in den Magen gebracht: die Wunde wurde durch Verschorfung mit dem Paquelin und durch Naht geschlossen, und die etwa auf das Peritoneum gelangten Bazillen durch Abwaschen mit Sublimatlösung so gut wie möglich unschädlich gemacht. Eine durchaus treffende Kritik dieser Versuchsanordnung, der wir uns in jeder Beziehung anschließen können, ist bereits in der Arbeit von Findel gegeben: die Verfasser haben, um eine Fehlerquelle — das Hineingelangen von aspirierten Keimen in die Lungen — auszuschließen, eine Fehlerquelle, die nur bei positivem Ausfall der Versuche in Betracht gekommen wäre, andere, viel schlimmere Fehlerquellen — Eröffnung der Blutbahn, Infektion des Peritoneums — Malträtierung des Tieres — eingeführt. Eine Beweiskraft vermögen wir deshalb den Schlossmann-Engelschen Versuchen trotz ihres durchweg positiven Ausfalls nicht zuzuerkennen.



Eine Nachprüfung dieser Untersuchungen durch Ravenel (15) ergab denn auch einen wesentlich geringeren Prozentsatz der positiven Resultate: von 50 nach der Methode von Schlossmann und Engel behandelten Tieren war nur bei 28 ein Übergang der Tuberkelbazillen in die Lungen nachzuweisen. Mit vollständig negativem Erfolge sind aber von Strasser die Versuche wiederholt worden, der in klarer Erkenntnis der Fehlerquellen arbeitete, und dem deshalb die Vermeidung der Fehler gelang. In den Strasserschen Versuchen konnten bei einer Reihe von 30 Tieren nur bei zweien die Bazillen in der Lunge nachgewiesen werden, und bei diesen beiden war im Protokoll besonders bemerkt, daß kleine Mengen der Emulsion auf das Peritoneum gelangt seien. Diese beiden positiven Versuche können gewissermaßen als Kontrolle dienen, sie beweisen, wie dringend nötig es ist, jede Infektion des Peritoneums zu vermeiden. Wahrscheinlich ist hierin die Hauptfehlerquelle der Schlossmannschen und auch der Ravenelschen Experimente zu suchen.[1]

Es haben also auch die Untersuchungen der dritten Gruppe ebensowenig, wie die der zweiten, zu einer vollen Aufklärung geführt.

Auf Anregung von Hrn. Geheimrat Flügge haben wir deshalb eine Nachprüfung dieser Versuche vorgenommen.

Bei der Nachprüfung waren folgende Gesichtspunkte maßgebend: es sollte vor allen Dingen Gewicht darauf gelegt werden, die Untersuchungen unter möglichst natürlichen Bedingungen anzustellen. Besonders sollte alles vermieden werden, was irgend wie eine Darmreizung oder sonst eine Schädigung des Tieres verursachen konnte. Die Dosis der Bazillen durfte deshalb nicht zu hoch genommen werden, sie durften ferner nicht in einem unnatürlichen Vehikel und nicht in unnatürlicher Weise verabreicht werden. Wir haben deshalb zunächst auch von allen den Vorsichtsmaßregeln, welche gegen die Aspiration in die Lungen und gegen Rückströmen des Mageninhaltes in die Mundhöhle (Uffenheimer [17]) getroffen werden könnten, also auch von der rektalen Injektion, abgesehen. Denn die genannten Fehlerquellen kommen doch nur in Betracht bei positivem Ausfall der Versuche; fallen sie negativ aus, so ist damit eo ipso der Beweis geliefert, daß die Fehlerquellen nicht mit gewirkt haben. Wir meinen deshalb, daß man, ehe man zu komplizierten Versuchsanordnungen oder gar zu einem operativen Eingriff sich entschließt, zunächst einmal versuchen sollte, ob überhaupt die Versuche so ausfallen, daß der Verdacht auf ein unbeabsichtigtes Hineingelangen von Keimen in

[1] In der während des Druckes zu unserer Kenntnis gelangten ausführlichen Mitteilung (*Proc. of the Pathol. Soc. of Philadelphia.* 1907. Bd. X) wird diese Fehlerquelle von Ravenel selbst zugegeben.

die Lunge entstehen kann. Erst wenn das der Fall ist, sollte man die Anordnungen ändern. Verfährt man nicht nach diesem Prinzip, greift man von vornherein zu komplizierteren Methoden, so läuft man Gefahr, statt des einen Fehlers, den man vermeiden will, andere, schlimmere in Kauf nehmen zu müssen.

Bis zu einem gewissen Grade läßt sich die Frage, ob in der Lunge vorgefundene Keime durch Aspiration oder auf hämatogenem Wege dorthin gelangt sind, auch ohne jede Komplikation der Versuchsanordnung entscheiden.

Wie nämlich aus den gleichzeitig veröffentlichten Versuchen von Oettinger hervorgeht, werden die in den kleinen Kreislauf gelangten Bakterien keineswegs ganz oder zum größten Teil in der Lunge zurückgehalten — im Gegenteil — die meisten von ihnen passieren ungehindert die weiten Lungenkapillaren, um sich in den übrigen Organen, besonders in Milz und Leber, festzusetzen. Es ist also nicht gut denkbar, daß Bakterien auf hämatogenem Wege nur in die Lungen gelangen: wenn sie in Leber und Milz fehlen, so spricht das dafür, daß eine direkte Aspiration in die Lungen stattgefunden hat, soweit nicht ein Transport auf dem Lymphwege in Frage kommt. Die Untersuchung der Leber oder der Milz dient also zum Schutze gegen diesen Versuchsfehler — mit dieser Kontrolle ist sogar die Anwendung der Schlundsonde, die wir nach unseren Erfahrungen sonst widerraten würden, unbedenklich.

Die nach diesen Gesichtspunkten ausgeführten Versuche erstrecken sich auf 4 Hunde und 27 Meerschweinchen. Sämtliche Tiere mit Ausnahme zweier Hunde, die ca. 8 Wochen alt waren, waren erwachsen. Die meisten erhielten kleine, nicht tödliche Dosen von Tuberkelbazillen und wurden 4 bis 6 Stunden nach der Aufnahme der Bazillen getötet und verarbeitet. Wir haben aber später, als sich durchweg negative Resultate ergaben, auch größere Dosen und längere Zeiten verwandt, um festzustellen, ob oder wann überhaupt ein Durchtritt stattfände.

Der Tuberkelbazillenstamm, Typus humanus, war derselbe, der zu den früheren Versuchen von Reichenbach gedient hatte. Die abgewogene Kulturmenge wurde im Achatmörser sorgfältig verrieben und in Form einer feinen Emulsion dem Futter zugesetzt. Als Vehikel diente bei den Hunden ausschließlich Sahne, die Meerschweinchen erhielten zum größten Teil die Bazillen mit Rübenbrei gemischt. Denn zweifellos sind Milch und Sahne für erwachsene Meerschweinchen keine adäquaten Nahrungsmittel: es erschien von vornherein gar nicht ausgeschlossen, daß bei Verwendung einer so ungewohnten Nahrung eine, wenn auch geringfügige Darmreizung hervorgerufen und damit der Durchtritt der Bazillen begünstigt würde. Da aber andererseits nach den Versuchen bei



Hunden der Fettgehalt der Nahrung den Durchtritt zu begünstigen scheint, haben wir auch einige Versuche mit Milch bzw. Sahne angestellt. Die Meerschweinchen sind aber nicht dazu zu bringen, freiwillig Milch zu saufen und ein längeres Hungernlassen wollten wir vermeiden. So mußten die Tiere teils mit der Schlundsonde gefüttert werden, teils wurde die bazillenhaltige Sahne mit Rübenbrei gemischt und dann, wenn auch erst nach einigem Widerstreben, von den Tieren genommen.

Die Tötung geschah bei den Meerschweinchen durch Nackenschlag, der, wenn er richtig ausgeführt wird, sofort tödlich ist und jedenfalls keine krampfhaften Inspirationsbewegungen zur Folge hat. Die Hunde wurden durch einen Schlag auf den Kopf betäubt und durch Verblutenlassen aus der Carotis getötet; dabei kamen einigemale in der Agone heftige Inspirationen vor.

Bei den Meerschweinchen ist bei der Herausnahme der Lungen aufs sorgfältigste darauf zu achten, daß der Ösophagus nicht verletzt wird. Ein Durchschneiden des Ösophagus führt, wie ein Kontrollversuch zeigte, unfehlbar dazu, daß Tuberkelbazillen auf die Lungen gelangen. Auf diese Weise können natürlich vollständig falsche Resultate erhalten werden.

Der Nachweis der Tuberkelbazillen in den Organen geschah durchweg durch den Tierversuch. Etwa 1 grm der Organe, oder wenn sie kleiner waren, die ganzen, wurden den Meerschweinchen in die Bauchhöhle gebracht. Besonderen Wert haben wir auf die möglichst weitgehende Zerkleinerung der Organe gelegt. Die Zerkleinerung wurde — durch Zerhacken mit scharfen Messern und nachheriges Verreiben im Porzellanmörser — so weit getrieben, daß die Masse eine weite Pravazkanüle ohne Schwierigkeiten passierte, sich also leicht den Probetieren injizieren ließ. Die Resorption war bei den meisten Organen bei der nach 8 Wochen erfolgten Tötung der Probetiere vollständig, nur von den Lungen fanden sich noch kleine Reste, meistens im Netz eingebettet, vor. Untersucht wurden größtenteils Lungen, Bronchialdrüsen und Mesenterialdrüsen, in einigen Fällen Lungen, Leber und Mesenterialdrüsen. Die Untersuchung der Leber wurde dann vorgenommen, wenn die Gefahr vorlag, daß durch Aspiration Bazillen in die Lunge gelangten, also vor allem bei den mit der Schlundsonde gefütterten Tieren und bei den Hunden, die bei ihrem hastigen Saufen sehr große Neigung zum Verschlucken haben.

Die Resultate der Versuche sind in den folgenden Tabellen I und II zusammengestellt.

Was zunächst die Ergebnisse bei den Hunden anlangt, so ist bei einem von den vieren zweifellos ein Durchtritt von Bazillen anzunehmen. Merkwürdigerweise ist das aber nicht bei dem Tiere der Fall, das die



Tabelle I.

Versuche an Hunden.

Nr.	Alter	Tuberkel-bazillen-dosis	Verfüttert mit	Getötet nach	Mesenterialdrüsen		Leber		Lunge		Bemerkungen
					Verimpfte Menge	Resultat	Verimpfte Menge	Resultat	Verimpfte Menge	Resultat	
1	Aus-gewachsen	150 mg	150 ccm Sahne	5 Stdn.	3/4 } der Gesamt- 1/4 } menge	negativ negativ	1·0 grm	negativ	1·5 grm 0·75 „ 0·3 „	negativ negativ negativ	Mittelgroßer Hund.
2	Aus-gewachsen	20 „	200 ccm Sahne	4 3/4 „	1/4 } der Gesamt- 1/4 } menge	positiv positiv	1·0 „	positiv	1·2 „ 0·1 „	positiv positiv	Kleiner als Nr. 1, Mesenterialdrüsen sehr groß, wesentlich größer als bei Nr. 1.
3	ca. 8 Wochen	20 „	200 ccm Milch	4 1/4 „	1·0 grm 0·1 „	negativ negativ	1·0 „ 0·1 „	negativ negativ	1·0 „ 0·1 „	positiv negativ	
4	ca. 8 Wochen	5 „	200 ccm Milch	4 1/4 „	1·0 grm 0·1 „	negativ negativ	1·0 „ 0·1 „	negativ negativ	1·0 „ 0·1 „	positiv negativ	Von demselben Wurf wie Nr. 3.

Tabelle II. Versu[...]

Nr.	Menge der Tuberkel-bazillen mg	Anzahl der Dosen	Gesamt-dosis mg	Getötet nach	Lungen: Verimpfte Menge	Lungen: Resul[...]
1	1	1	1	6 Stunden	ca. 1 grm	negat[...]
2	2	1	2	6 „	desgl.	„
3	5	1	5	6 „	„	„
4	10	1	10	6 „	„	„
5	10	1	10	6 „	„	positi[...]
6	1	1	1	24 „	„	negati[...]
7	2	1	2	24 „	„	„
8	5	1	5	24 „	„	„
9	10	1	10	24 „	„	„
10	1	1	1	3 Tagen	„	„
11	2	1	2	3 „	„	„
12	5	1	5	3 „	„	„
13	1	5	5	6 Stunden (nach der letzten Fütterung)	„	„
14	1	5	5	24 „ (nach der letzten Fütterung)	„	„
15	1	5	5	3 Tagen (nach der letzten Fütterung)	„	„
16	3·5	3	10·5	6 Stunden (nach der letzten Fütterung)	„	„
17	3·5	3	10·5	6 „ (nach der letzten Fütterung)	„	„
18	3·5	3	10·5	24 „ (nach der letzten Fütterung)	„	„
19	3·5	3	10·5	24 „ (nach der letzten Fütterung)	„	„
20	3·5	3	10·5	3 Tagen (nach der letzten Fütterung)	„	positi[...]
21	3·5	3	10·5	3 „ (nach der letzten Fütterung)	„	negati[...]
22	50	1	50	5 Stunden (nach der letzten Fütterung)	1·8 grm	„
					1·0 „	„
					0·3 „	„
23	10	1	10	4 Stunden	1·0 „	„
					0·5 „	„
					0·1 „	„
24	5	1	5	4 „	1·0 „	„
					0·1 „	„
25	5	1	5	4¼ „	1·0 „	„
					0·0 „	„
26	20	1	20	3¼	1·0 „	„
					0·1 „	„
27	8	1	8	4	1·0 „	„
					0·1 „	„

Meerschweinchen.

ronchialdrüsen		Mesenterialdrüsen		Leber		Bemerkungen
mpfte nge	Resultat	Verimpfte Menge	Resultat	Verimpfte Menge	Resultat	
amt- nge	negativ	Gesamtmenge	negativ	—	—	Fütterung mit Rübenbrei.
,,	,,	,,	,,	—	—	desgl.
,,	,,	,,	,,	—	—	,,
,,	,,	,,	,,	—	—	,,
,,	positiv	,,	,,	—	—	desgl. Ösophagus absichtl. durchschnitten.
,,	negativ	,,	,,	—	—	Fütterung mit Rübenbrei.
,,	,,	,,	,,	—	—	desgl.
,,	,,	,,	,,	—	—	,,
,,	,,	,,	,,	—	—	,,
,,	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	positiv	—	—	,,
	,,	,,	negativ	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	,,	—	—	,,
		,,	,,	—	—	,,
	,,	,,	positiv	—	—	,,
	,,	,,	negativ	—	—	,,
	—	1/6 der Ges.-	,,	—	—	In Sahne mit Schlundsonde.
	—	5/6 Menge	,,	—	—	
	—					
	—	1/6 der Ges.-	,,	1·0 grm	negativ	desgl.
	—	5/6 Menge	,,			
	—	1/6 der Ges.-	,,	1·0 ,,	,,	desgl.
	—	5/6 Menge	,,	0·3 ,,	,,	
	—	1/10 der Ges.-	,,	1·0 ,,	,,	desgl.
	—	9/10 Menge	,,	0·1 ,,	,,	
	—	1/10 der Ges.-	,,	1·0 ,,	,,	In Sahne mit Rübenbrei vermischt Frißt 5 Stunden.
	—	9/10 Menge	,,	0·1 ,,	,,	
	—	1/6 der Ges.-	,,	1·0 ,,	,,	In Sahne mit Rübenbrei. Frißt 1 Stunde.
	—	5/6 Menge	,,	0·1 ,,	,,	



höchste Dosis — 150 mg — erhalten hat, auch nicht bei einem von den jungen Tieren, sondern bei einem ausgewachsenen Hunde, der die für einen Hund nicht übermäßige Dosis von 20 mg erhalten hatte. Worauf das verschiedene Verhalten beruht, vermögen wir nicht zu sagen — es ist leider versäumt worden, den Darm des Tieres auf das Vorhandensein von Verletzungen oder Parasiten zu untersuchen. Auffällig war aber, daß die Mesenterialdrüsen besonders groß erschienen; im Protokoll ist ausdrücklich hervorgehoben, daß die Mesenterialdrüsen wesentlich größer waren, als bei Hund I, obwohl dieser das größte Tier war.

Der positive Lungenbefund bei den beiden anderen Hunden ist, da Leber und Mesenterialdrüsen vollständig negativ waren, nach dem oben Gesagten zweifellos auf ein Verschlucken bei dem hastigen Saufen, vielleicht auch auf eine Aspiration von Bazillen in der Agone zurückzuführen. Daß die in die Lungen gelangten Mengen nicht sehr reichlich waren, geht daraus hervor, daß nur die größeren Mengen, 1 grm, zur Infektion geführt hatten, während 0·1 grm sich bei beiden Tieren als wirkungslos erwies.

Es muß demnach bei Hunden immerhin mit der Möglichkeit gerechnet werden, daß bei einzelnen Tieren auch bei nicht allzu übertriebenen Dosen ein rascher Durchtritt durch den Darm stattfindet. Es ist aber nach allem, was wir über die Tuberkuloseempfänglichkeit der Hunde wissen, nicht sehr wahrscheinlich, daß der betreffende Hund, wenn er am Leben geblieben wäre, eine weitergehende Tuberkuloseinfektion davongetragen hätte. Jedenfalls wäre es durchaus unzulässig, daraus den Schluß ziehen zu wollen, daß beim Hunde häufiger eine Infektion auf dem intestinalen Wege vorkäme. Spontane Tuberkulose kommt beim Hunde so gut wie überhaupt nicht zur Beobachtung — die 20 mg des Versuches sind aber den in Wirklichkeit in Betracht kommenden Mengen gegenüber immer noch eine ins Ungeheure übertriebene Dosis.

Ganz eindeutig sind die Versuche an den Meerschweinchen ausgefallen. Hier ist nicht ein einziges Mal ein Durchtritt von Bazillen zu verzeichnen, der als physiologischer aufgefaßt werden könnte. Nur zweimal haben überhaupt Bazillen die Darmwand passiert, das eine Mal am 3. Tage nach einer Infektion mit dreimal 3·5 mg, einer Dosis, die nach früheren Versuchen als tödlich anzusehen ist — hier waren die Bazillen in den Mesenterialdrüsen und in den Lungen zu finden —, das zweite Mal nach einer fünfmaligen Gabe von 1 mg, also am 5. Tage nach der ersten Dosis. Diese Menge hätte höchst wahrscheinlich nicht zu einer allgemeinen Tuberkulose geführt — die Bazillen fanden sich auch nur in den Mesenterialdrüsen und waren nicht in den Kreislauf gelangt.

Sonst wurde kein Durchtritt beobachtet, auch nicht bei den mit Milch gefütterten Tieren und auch nicht bei denjenigen Tieren, die eine nach



sonstigen Erfahrungen sicher tödliche Dosis erhalten hatten. Ein unbeabsichtigtes Hineingelangen in die Lunge war ebenfalls in keinem Falle, auch nicht bei den Schlundsondentieren, vorgekommen.[1]

Wir können also mit Sicherheit sagen, daß beim Meerschweinchen bei Fütterung mit nicht allzu übertriebenen Dosen von Tuberkelbazillen ein **rascher** Durchtritt durch die Darmwand **nicht** stattfindet. Dieses Resultat war von vornherein zu erwarten — es stimmt ausgezeichnet überein mit den Erfahrungen, die bei Fütterungsversuchen bei Meerschweinchen gemacht sind. Auch hier spricht alles dafür, daß die Infektion auf dem langsamen Durchtritt vereinzelter Bazillen beruht, die sich zum größten Teil in den Mesenterialdrüsen festsetzen und sich dann langsam, wohl auf dem Lymphwege, weiter verbreiten. Wenn ein rascher Durchtritt bis in den Kreislauf stattfände, so müßte die Wirkung der Fütterung mit einigermaßen reichlichen Dosen der der intravenösen Injektion gleichkommen — es wäre gar nicht zu verstehen, wie so enorme Unterschiede zwischen Inhalation und intravenöser Injektion einerseits und Fütterung andererseits vorhanden sein könnten, Unterschiede sowohl in der nötigen Dosis, wie im pathologischen Befund, wie vor allen Dingen in der Zeitdauer des Prozesses.

Eine rasche und vorzugsweise Erkrankung der Lungen nach Fütterung mit Tuberkelbazillen ist also bei Meerschweinchen von vornherein nicht zu erwarten — und umgekehrt kann man annehmen, daß wenn eine solche auftritt, die Infektion nicht auf intestinalem Wege erfolgt ist.

[1] Allerdings wurden drei Tiere, bei denen die Schlundsondenfütterung nicht ganz glatt verlief, sofort ausgeschieden. Von diesen starben zwei nach einigen Wochen an einer schweren, sicher primären Lungentuberkulose.



Literatur-Verzeichnis.

1. Barth, *Klin. Jahrbuch.* 1905. Bd. XIV. S. 337.
2. Calmette und Guérin, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1905.
3. Schlossmann und Engel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 27. S. 1070.
4. Ravenel, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1908. Nr. 16. S. 788.
5. Pawlowsky, *Zeitschrift für Tuberkulose.* 1908. Bd. XII. S. 31.
6. Calmette und Breton, *Annales de l'Institut Pasteur.* 1907.
7. Reichenbach, *Diese Zeitschrift.* Bd. LX.
8. Laffert, *Arbeiten aus dem Institut zur Erforschung der Infektionskrankheiten in Bern.* Jena 1908.
9. Alexander, *Diese Zeitschrift.* Bd. LX.
10. Orth, *Bericht über die VI. Internat. Tuberkulose-Konferenz zu Wien.*
11. Kovács, Zieglers *Beiträge.* 1907. Bd. XL.
12. L. Rabinowitsch und E. Oberwarth, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1908. Nr. 6.
13. Nicolas und Descos, Ref. *Journal de Physiol. et de Pathol. générale.* 1902. Nr. 5.
14. Bisanti und Panisset, Ref. *Semaine médicale.* 1905. S. 56.
15. Ravenel, *Bericht über die VI. Internat. Tuberkulose-Konferenz zu Wien.*
16. Strassner, *Münchener med. Wochenschrift.* 1907. Nr. 36. S. 1774.
17. Uffenheimer, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 46.

[Aus dem hygienischen Institut der Universität Breslau.]

Die Disposition der Lunge zur Erkrankung an Tuberkulose.

Von

Dr. med. **Oettinger,**
Assistenten am Institut.

Die Lehre, daß die Eingangspforte der Tuberkulose in den weitaus meisten Fällen im Darme zu suchen sei, hat in der Erklärung der Tatsache, daß häufig die Lunge das allein oder doch am schwersten erkrankte Organ ist, eine gewisse Schwierigkeit zu überwinden. Zur Erklärung muß meist die Annahme dienen, daß die Tuberkelbazillen, nachdem sie die Darmwand, ohne Spuren zu hinterlassen, passiert hätten, nachdem sie in den Lymphstrom und dann in die Blutbahn aufgenommen worden seien, zunächst in die Lunge gelangten und von dieser wie von einem Filter abgefangen würden. So schreiben Schlossmann und Engel[1]: „Der Weg, den die Bazillen dabei zurücklegen, ist derselbe, der für die Nahrungsstoffe präformiert ist; vom Darm aus werden die Tuberkelbazillen genau wie Fetttröpfchen oder Farbpartikelchen resorbiert; sie passieren wie diese oder mit diesen die unversehrte Darmwandung und ebenso die mesenterialen Lymphdrüsen, kommen auf diese Weise durch den mesenterialen Lymphstrom in den Ductus thoracicus, in das rechte Herz und von hier aus in die Lungen. Diese Überlegung, so natürlich und einfach sie erscheinen mag, ist früher anscheinend kaum angestellt oder doch zu wenig beachtet worden. Die logische Folgerung aus ihr ist aber, daß bei oder trotz enterogener Infektion die Lunge die erste und eventuell auch einzige Ab-

[1] Schlossmann u. Engel, Zur Frage der Entstehung der Lungentuberkulose. *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 27.



lagerungsstätte der Bakterien bedeuten muß." Schon vorher hatten sich Calmette und Guérin[1] ähnlich geäußert: „Ils (die Tuberkelbazillen) sont alors charriés par la lymphe jusque dans le canal thoracique, puis dans la veine sous-clavière gauche, puis dans le coeur droit, d'où ils sont lancés par l'artère pulmonaire dans le réseau capillaire du poumon. Celui-ci. enserré dans un lacis conjonctif extrêmement dense, les arrête comme une bougie filtrante retient les microbes. . ."

Diese Anschauungen schienen durch Experimente gestützt zu sein. denn Fütterungsversuche führten in der Tat zur Erkrankung der Lunge, und zwar häufig nur der Lunge. Später wurden zum Beweise auch die Versuche von Vansteenberghe und Grysez[2] herangezogen, die bei der Verfütterung von Kohle, Tusche u. dergl. diese Stoffe lediglich in der Lunge wiederfanden.

Für alle diese Befunde ist aber noch eine andere Erklärung möglich. Es gilt allgemein als außerordentlich schwierig, bei Fütterungsversuchen — sei es auf natürliche Weise, sei es mit der Schlundsonde — Inhalation oder Aspiration von verfüttertem Material völlig zu vermeiden. Wenn also nach der Verfütterung von Bakterien oder Kohlenstaub u. dergl. die Lunge allein erkrankt oder Bakterien oder Kohlenstaub enthält, so kann das auch auf direktem Transport in die Lungen durch Inhalation oder Aspiration beruhen.

Dem scheint aber die Beobachtung entgegenzustehen, daß auch bei sicherer Vermeidung jeder Aspirationsmöglichkeit, z. B. bei direkter Injektion von Tuberkelbazillen in die Blutbahn oder bei intraperitonealer Infektion häufig die Lunge als einziges Organ an Tuberkulose erkrankt. Diese bei verschiedenen Versuchstieren immer wieder beobachtete Tatsache scheint allerdings darauf hinzudeuten, daß die Lunge, die als erstes Organ von den in die Venen aufgenommenen Bazillen erreicht wird, sie gleichsam wie ein Filter zurückhalte und daher allein erkranke. In der Tat ist diese Behauptung schon vor längerer Zeit aufgestellt worden. Bereits im Jahre 1893 schrieb Borrel:[3] „Par l'injection de cultures pures de tuberculose humaine dans la veine de l'oreille du lapin, on détermine dans le poumon un processus tuberculeux, dont on peut suivre les diverses phases avec la chronologie la plus rigoureuse. Le poumon est le premier organe, où sont envoyés les bacilles après leur intro-

[1] Calmette et Guérin, Origine intestinale de la tuberculose pulmonaire. *Annales de l'Institut Pasteur.* 1905. T. XIX.

[2] Vansteenberghe u. Grysez, Sur l'origine intestinale de l'anthracose pulmonaire. *Ebenda.* 1905. Nr. 12.

[3] Borrel, Tuberculose pulmonaire expérimentale. *Ebenda.* 1893.

duction dans le système circulatoire; il retient dans le façon d'un filtre la plus grande partie des bacilles injectés." Auch außerhalb des Kreises der Verfechter der enterogenen Lungentuberkulose ist diese Anschauung verbreitet. So schreibt Aufrecht:[1] „.... dann übernehmen weiterhin die Gefäße den Transport desselben[2] zu den einzelnen Organen, unter denen die Lunge als das am meisten gefährdete Organ sich erweist. Die Ursache dieser besonderen Gefährdung der Lunge liegt klar auf der Hand. Wenn die in Lympdrüsen enthaltenen Bazillen durch die Wand der Gefäße, welche in den Drüsen selbst liegen oder ihnen anliegen, in das Gefäßlumen gelangen, dann müssen sie, sobald es sich um Venen handelt — und dies scheint meist der Fall zu sein —, mit dem Blute nach dem rechten Herzen und von hier ausschließlich in die Lungengefäße geführt werden." Nach Cornet[3] ist bei allgemeiner Verbreitung der Tuberkulose durch die Blutbahn die Zahl der Tuberkel in der Lunge oft größer, „weil dieses Organ das erste Filter bei intravenöser Injektion bildet".

Aber die dieser Anschauung zugrunde liegenden Beobachtungen lassen auch noch eine andere Deutung zu. Wenn beim Eindringen von Tuberkelbazillen in die Blutbahn nur die Lunge erkrankt, andere Organe aber frei bleiben, so braucht das nicht notwendig auf ein Abfangen aller oder der meisten Keime durch die Lunge zurückgeführt zu werden. Es kann vielmehr auch auf einer gegenüber den anderen Organen gesteigerten Disposition des Lungengewebes zur tuberkulösen Erkrankung beruhen. Wenn die gleiche Zahl von Bakterien, die in anderen Organen noch keine tuberkulösen Veränderungen hervorruft, in der Lunge wegen der größeren „Disposition" dieses Organs bereits als Krankheitsursache wirkt, dann bildet natürlich die alleinige Erkrankung der Lunge keinen Beweis dafür, daß sie mechanisch wie ein Filter, alle Keime zurückgehalten habe.

Um zwischen diesen beiden Möglichkeiten entscheiden zu können, ist es notwendig, von der Erkrankung der Organe ganz abzusehen, dagegen festzustellen, wie sich intravenös injizierte Bakterien oder Farbstoffteilchen kurze Zeit nach der Injektion quantitativ auf die verschiedenen Organe verteilen. Solche Untersuchungen liegen für Kohle- und Farbstoffaufschwemmungen bereits vor, sie fehlten aber bisher für Bakterien. Die Versuche mit Kohlenstaub usw. haben alle zu demselben, eindeutigen Resultat geführt, sowohl die älteren von Ponfick,[4] Hoffmann und

[1] Aufrecht, *Pathologie u. Therapie der Lungenschwindsucht.* Wien 1905. S. 90.

[2] Des Tuberkelbacillus.

[3] Cornet, *Die Tuberkulose.* I. S. 138.

[4] Ponfick, Virchows *Archiv.* 1869. Bd. XLVIII. S. 1



Langerhans,[1] Rütimeyer[2], als auch die neuerdings zur Nachprüfung der Versuche von Vansteenberghe und Grysez ausgeführten Experimente (Schultze,[3] Heller und Wolkenstein,[4] Beitzke[5] u. a.).

Ponfick hat zwar bei seinen Untersuchungen die Lungen gar nicht berücksichtigt, aber er fand die Milz stets ganz gefüllt. Hoffmann und Langerhans sowie Rütimeyer, die außer den Lungen vorwiegend die Leber und die Milz untersuchten, fanden diese Organe stets viel stärker gefüllt als die Lungen. Neuerdings ist Schultze zu folgendem Resultat gekommen: „Was die Verteilung der Körper in den einzelnen Organen anbetrifft, so möchte ich nachdrücklich darauf hinweisen, daß ich niemals die Lungen allein affiziert fand, wie die Franzosen[6] beobachtet haben wollen, sondern stets alle Organe, am stärksten Milz, dann Leber und Knochenmark, weniger die Lunge. Es stimmt das vollkommen überein mit den Injektionsversuchen Ponficks, Hoffmanns und Langerhans usw., die nach Injektionen von Zinnober in die Blutbahn, und zwar in die Venen, niemals die Lungen allein, sondern fast alle Organe mit Ausnahme des Gehirns von den Körperchen erfüllt sahen. Auch der Grad der Füllung stimmt mit meinen Versuchen überein; am stärksten war Milz und Leber, geringer die Lunge befallen."

Damit ist einwandfrei festgestellt, daß leblose kleinste Teilchen die Lunge ungehindert passieren, und es liegt nahe, ein ähnliches Verhalten der Lungen auch Bakterien gegenüber anzunehmen. Auch aus theoretischen Gründen ist es wenig wahrscheinlich, daß die Lunge ein wirksames Bakterienfilter darstelle. Die Lungenkapillaren übertreffen die Tuberkelbazillen wie die meisten übrigen Bakterien so beträchtlich an Größe, daß von einem einfachen „Steckenbleiben" der Bazillen keine Rede sein kann. Nach Tendeloo[7] erhöhen allerdings die vielfachen Schlängelungen der Kapillaren „die physikalische Gelegenheit zum Hängenbleiben". Seine Behauptung, daß Schlängelungen und Krümmungen die Ablagerung kleinster Körperchen begünstigsten, weil diese ebenso wie die Flüssigkeitsteilchen

---

[1] Hoffmann und Langerhans, Virchows *Archiv.* 1869. S. 303.

[2] Rütimeyer, *Archiv für experimentelle Pathologie.* 1881. Bd. XIV. S. 3??.

[3] Schultze, Gibt es einen intestinalen Ursprung der Lungenanthrakose? *Zeitschrift für Tuberkulose.* Bd. IX. Hft. 5.

[4] Heller und Wolkenstein, Die Bedeutung der experimentellen Lungenanthrakose für die Frage nach der Entstehung der Lungentuberkulose. *Ebenda.* 190?. Bd. XI. Hft. 3.

[5] Beitzke, Über den Ursprung der Lungenanthrakose. Virchows *Archiv.* Bd. CLXXXVII. S. 183.

[6] Vansteenberghe und Grysez.

[7] Tendeloo, *Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten.* Wiesbaden 1902. S. 97.



infolge der Zentrifugalkraft gegen die konvexen Seiten der Bogen geschleudert würden, hält Sawada[1] selbst bei der Annahme eines sehr differenten spezifischen Gewichts von Blut und Bazillen für sehr wenig wahrscheinlich. Auch die Reibung an den Kapillarwandungen dürfte gerade im kleinen Kreislauf eine sehr geringe Rolle spielen, da die Geschwindigkeit, mit der das Blut im kleinen Kreislauf strömt, außerordentlich groß ist. Stewart hat durch Injektion von Salzlösungen in die Blutbahn und Bestimmung der elektrischen Leitfähigkeit ermittelt, daß die Dauer des kleinen Kreislaufs etwa 3 bis 4 Sekunden oder sogar noch weniger beträgt (Tigerstedt). Nach einer anderen Methode hat Tigerstedt[2] nachgewiesen, daß die Stromgeschwindigkeit des Blutes in den Lungen sehr groß ist. Er zieht aus seinen Versuchen den Schluß: „Es steht also außer jedem Zweifel, daß das Blut die Lungengefäße sehr schnell passiert, was den Beweis dafür abgibt, daß der Widerstand in denselben sehr gering ist.“

So hält es auch Sawada für „völlig ausgeschlossen, daß einzelne Bazillen in den Lungenkapillaren festgehalten werden“. Er hat dagegen gefunden, daß von den weiten Alveolarkapillaren viel kleinere, etwa 4 bis 5 mal so enge Kapillaren abzweigen, die die Lymphknötchen der Lunge versorgen. Er nimmt daher an, „daß die im Blute kreisenden einzelnen Bazillen die die Alveolen umspinnenden Kapillaren ungehindert passieren, daß sie aber in der Lunge fixiert werden, wenn sie in die von den Alveolarkapillaren abzweigenden engen Kapillaren der Lymphknötchen gelangen.“

Auch aus dieser Beobachtung, deren Richtigkeit bisher nicht nachgeprüft worden ist, würde hervorgehen, daß nur ein Teil der im Blute kreisenden Keime von der Lunge abgefangen wird, der Rest aber in den großen Kreislauf übergeht, um in dem reichen Kapillargebiet von Leber und Milz, wo der Blutstrom eine sehr große Verlangsamung erfährt, abgefangen zu werden.

Aus dieser von vornherein wahrscheinlichen Annahme erklärt es sich wohl, daß in einer älteren Arbeit von Wyssokowitsch[3] „über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen“ lediglich Leber, Milz, Nieren und Knochenmark auf ihren Bakteriengehalt untersucht wurden, nicht aber

---

[1] Sawada, Zur Kenntnis der hämatogenen Miliartuberkulose der Lungen. *Deutsches Archiv für klin. Medizin.* Bd. LXXVI. S. 373.

[2] Tigerstedt, Der kleine Kreislauf. *Ergebnisse der Physiologie.* Wiesbaden 1903. II, 2.

[3] Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. *Diese Zeitschrift.* Bd. I.



die Lungen. Aus den zahlreichen Versuchen Wyssokowitschs geht bereits hervor, daß die intravenös injizierten Bakterien in allen Organen des Körpers abgelagert werden. Aber wegen des Fehlens von Lungenbefunden ist gerade der uns hier vorwiegend interessierende Vergleich der Lunge mit den anderen Organen in bezug auf ihre filtrierende Wirkung unmöglich. Diese Lücke auszufüllen war der Zweck einiger Versuche, die ich auf Veranlassung des Hrn. Geheimrat Flügge angestellt habe.

In der Versuchsanordnung schloß ich mich eng an Wyssokowitsch an. Als Versuchstiere wurden Kaninchen benutzt. Die Injektion erfolgte stets in die Ohrvene, und zwar mittels einer Pravazspritze. Es wurden 1 bis 2 Ösen frischer, meist 24 stündiger Kultur, aufgeschwemmt in 1 bis 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung, injiziert. In den meisten Fällen wurde die Zahl der Bazillen ungefähr bestimmt, indem von einer starken Verdünnung der Injektionsflüssigkeit Gelatineplatten gegossen wurden. In jedem Versuche wurden zwei Kaninchen behandelt. Nach 1 Stunde und nach 3 bis 4 Stunden wurden die Tiere getötet und sofort seziert. Die Organe wurden in sterile Schalen gebracht; kleine Stückchen von Lunge, Milz und Leber wurden fein verrieben und zu Gelatineplatten ausgegossen.

In den ersten beiden Versuchen wurde von jedem Organ nur ein sehr kleines Stückchen, dessen Gewicht festgestellt wurde, in je einem Bouillonröhrchen zerquetscht und verrieben, dann wurden von jedem Bouillonröhrchen 4 Platten gegossen. Im 3. Versuch kamen von jedem Organ zwei Stückchen zur Verarbeitung und von jedem Bouillonröhrchen wurden zwei Gelatineplatten angelegt. In den folgenden Versuchen wurde erheblich mehr Material verarbeitet. Größere Stücke der Organe, und zwar von verschiedenen Stellen, wurden auf Holzbrettchen zu einem möglichst feinen Mus zerhackt; von diesem Mus wurden 4 Messerspitzen, zusammen etwa 1 grm, in je einem Gelatineröhrchen fein verteilt und ausgegossen. Außerdem wurde in den meisten Versuchen $^1/_2$ bis 1 ccm Blut, gewöhnlich Herzblut, zu Platten verarbeitet.

Die Auszählung der Platten erfolgte stets gleichzeitig, und zwar womöglich mit der Lupe. War das Wachstum zu dicht, so wurde die Zahl der Kolonien entweder durch mikroskopische Zählung ermittelt oder nur schätzungsweise angegeben.

Außer einem Staphylococcus albus kamen nur Bazillen zur Injektion, und zwar sollten Bazillen von möglichst verschiedener Größe und Form benutzt werden, damit etwaige darauf beruhende Unterschiede festgestellt werden könnten. Da zu Fütterungsversuchen häufig Bacillus prodigiosus verwendet wird, habe ich auch zunächst mit diesem gearbeitet, dann kam ein sehr großer Sporenbildner — aber in sporenfreiem Zustand — zur



1. Versuch.
B. prodigiosus.

Nach 1 Stunde	Zahl der Kolonien auf 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander	Nach 4½ Stunden	Zahl der Kolonien auf 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge (0·15 grm)	50	1	Lunge (0·2 grm)	8	1
Leber (0·3 „)	120 000	1200	Leber (0·4 „)	48	3
Milz (0·15 „)	13 000	260	Milz (0·1 „)	320	80
Blut (1·0 ccm)	360		Blut (1·0 ccm)	23	

2. Versuch.
Staphylococcus albus. Injiziert: ca. 750 000 000.

Nach 1 Stunde	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Menge der in den Organ. gefund. Keime	Nach 4 Stunden	Zahl der Kolonien auf 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge (0·2 grm)	200	1	Lunge (0·2 grm)	24	1
Leber (0·3 „)	28 000	100	Leber (0·2 „)	1200	50
Milz (0·2 „)	28 000	150	Milz (0·1 „)	1200	100
Blut (1·0 ccm)	400		Blut (1·0 ccm)	100	

3. Versuch.
B. prodigiosus. Injiziert: ca. 6000 000 000 Bazillen.

Nach 1 Stunde	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander	Nach 3 Stunden	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge	1 200	1	Lunge . . .	300	1
Leber	75 000	60	Leber . . .	24 000	80
Milz	50 000	40	Milz	40 000	140
Blut (1 ccm) . .	5—6 000		Blut (1 ccm). .	ca. 4 500	

4. Versuch.[1]
Großer Sporenbildner. Injiziert ca. 10 000 000 Bazillen.

Nach 1½ Stunden	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten
Lunge.	1
Leber	200
Milz	0
Blut (1 ccm)	—

[1] Bei diesem Versuche wurde nur 1 Kaninchen injiziert.

5. Versuch.
Schweinerotlaufbazillen (Bouillonkultur).

Nach 1 Stunde			Nach 3 Stunden	
	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander		Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten
Lunge	6	1	Lunge	0
Leber	160	25	Leber	0
Milz	4000	700	Milz	5—600

6. Versuch.
Mäusetyphusbazillen.

Nach 1 Stunde			Nach 4 Stunden		
	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander		Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge	10 000	1	Lunge . . .	4 600	1
Leber	150 000	15	Leber . . .	30 000	6·5
Milz	120 000	12	Milz	16 000	3·5
Blut (1 ccm) . .	220		Blut (1 ccm). .		

7. Versuch.
Typhusbazillen. Injiziert 1 700 000 000.

Nach 1 Stunde			Nach 4 Stunden		
	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander		Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge	10 000	1	Lunge . . .	1 200	1
Leber	380 000	38	Leber . . .	130 000	100
Milz	380 000	38	Milz	2 000 000	166
Blut (1 ccm) . .	3 500		Blut (1 ccm). .	1 200	

8. Versuch.[1]
Agglutinierte Typhusbazillen. Injiziert 500 000 000.

Nach 1 Stunde			Nach 4 Stunden		
	Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander		Zahl der Kolonien auf allen 4 Platten	Verhältnis der Organe zueinander
Lunge	40 000	1	Lunge . . .	7 000	1
Leber	60 000	1·5	Leber . . .	18 000	2·4
Milz	75 000	1·9	Milz	13 000	1·8
Blut (1 ccm) . .	36		Blut (1 ccm). .	0	

[1] Je 1 Öse Typhusbazillen wurde in 1 ccm hochwertigen agglutinierenden Typhusserums (Eselserum) in einer Verdünnung von 1:2000 verrieben. Nachdem makroskopisch komplette Agglutination eingetreten war, erfolgte die Injektion.



Verwendung, ferner Schweinerotlauf, Mäusetyphus und Typhus. In allen diesen Versuchen waren die Bakterien zu möglichst fein verteilten Aufschwemmungen verrieben worden. Da es sich aber bei der Verbreitung von Tuberkelbazillen durch die Blutbahn häufiger um das Eindringen von gröberen Partikelchen, etwa beim Einbruch verkäster Drüsen in eine Vene, handeln dürfte, so sollte auch ein Versuch über das Verhalten größerer Bazillenkonglomerate angestellt werden. Ich benutzte dazu Typhusbazillen, die durch den Zusatz eines hochwertigen agglutinierenden Eselimmunserums in einer Verdünnung von 1:2000 zu makroskopisch sichtbaren, gröberen Flocken zusammengeballt waren.

Die Resultate der einzelnen Versuche sind nebenstehend tabellarisch zusammengestellt.

Das übereinstimmende Resultat dieser Versuche ist also, daß weitaus der größte Teil der in den kleinen Kreislauf gelangten Bakterien die Lungen wieder verläßt. Wenn die Bakterien — wenigstens zum Teil — größere Konglomerate bilden, wie im 8. Versuche, ist die Zahl der in der Lunge festgehaltenen Keime bedeutend größer; aber auch dann passiert immer noch die Mehrzahl ungehindert die Lungen. Von einer Wirkung der Lunge als Bakterienfilter, wie Borrel meinte, kann keine Rede sein. Da man eine solche vermeintliche Filterwirkung wohl in erster Linie auf mechanische Ursachen zurückführen müßte, so sind wir wohl berechtigt, das Ergebnis der mit so mannigfachen Bakterien angestellten Versuche auch für Tuberkelbazillen gelten zu lassen. Immerhin muß auch an die entfernte Möglichkeit gedacht werden, daß das Lungengewebe Tuberkelbazillen — unabhängig von mechanischen Ursachen — gewissermaßen elektiv festhalte. Daher war es entschieden wünschenswert, auch einen Versuch mit Tuberkelbazillen zu machen. Allerdings ist schon mehrfach festgestellt worden, daß bei der Injektion von Tuberkelbazillen in die Blutbahn alle Organe Bazillen aufnehmen, und nur genauere quantitative Bestimmungen fehlen begreiflicherweise.

So konnten Neumann und Wittgenstein[1] „schon $1/2$ Stunde nach der Injektion und ebenso in lückenloser Reihe auch noch nach 35 Tagen in allen zur Verimpfung gekommenen Organen[2] Tuberkelbazillen durch den Impfversuch nachweisen".

[1] Neumann und Wittgenstein, Das Verhalten der Tuberkelbazillen in den verschiedenen Organen nach intravenöser Injektion. *Wiener klin. Wochenschrift.* 1906. Nr. 28.

[2] Lunge, Leber, Milz, Ovarien u. a.



Auch Straus und Gamaleia[1] fanden einige Wochen nach intravenöser Injektion von Tuberkelbazillen (sowohl von lebenden als auch von abgetöteten) gut färbbare Bazillen in allen Organen.

Eine genauere Bestimmung der von den einzelnen Organen aufgenommenen Bakterienzahl ist natürlich sehr erschwert, da wir ja zur Feststellung des Bakteriengehalts darauf angewiesen sind, die Organe auf Meerschweinchen weiterzuverimpfen. Immerhin schien es lohnend, durch Herstellung und Weiterverimpfung von abgestuften Verdünnungen wenigstens eine annähernde quantitative Bestimmung zu versuchen. Zu diesem Zwecke wurden einem Kaninchen 2 mg einer Tuberkulosekultur (Typus humanus), sorgfältigst verrieben, in die Ohrvene injiziert. Nach 3 Stunden wurde das Tier getötet; Milz, Leber und Lungen wurden herausgenommen und auf Holzbrettchen fein verhackt. Von dem Organbrei wurde etwa 1 grm in 10 ccm Kochsalzlösung aufgeschwemmt, und davon wurden vier Verdünnungen, 1:10 bis $1:10^4$, hergestellt. Von jeder Verdünnung wurde 1 ccm einem Meerschweinchen intraperitoneal injiziert. Außerdem wurde 1 ccm Blut in einer Verdünnung von 1:100, 1:10000 und 1:100000 Meerschweinchen injiziert.

Leider hat der Versuch seinen Zweck nicht erfüllt: bei keinem der untersuchten Organe ist durch die Verdünnungen die untere Wirksamkeitsgrenze überschritten worden. Mit Ausnahme der mit Blutverdünnungen geimpften und zweier in der Zwischenzeit gestorbener Tiere zeigten alle Meerschweinchen 8 Wochen nach der Infektion schwere tuberkulöse Veränderungen. Wenn somit der eigentliche Zweck des Versuchs nicht erreicht wurde, zahlenmäßige Angaben über die Verteilung der Tuberkelbazillen in den einzelnen Organen nach intravenöser Injektion zu gewinnen, so bestätigt er doch, daß alle Organe sehr zahlreiche Bazillen erhalten, daß also auch von Tuberkelbazillen keineswegs der größte Teil in den Lungen abgefangen wird.

Bei den Schwierigkeiten des quantitativen Versuchs mit Tuberkelbazillen glaubte ich von einer Wiederholung des Versuchs einstweilen absehen zu können. — Ein weiterer Anhaltspunkt für das Verhalten der Tuberkelbazillen war wohl bis zu einem gewissen Grade durch einen Versuch mit einem anderen säurefesten Stäbchen zu gewinnen. Ich wählte hierfür einen Thimoteebacillus. Die Versuchsanordnung blieb unverändert, nur wurden von jedem Organbrei Oberflächenausstriche auf Agar und Agarplatten hergestellt. Das Resultat ergab sehr große Differenzen zwischen den Organen: Milz und Leber enthielten pro Gramm etwa 20 mal so viel Bazillen wie die Lunge.

[1] Straus et Gamaleia, Contribution à l'étude du poison tuberculeux. *Archives de médecine expérimentale et de l'anatomie pathologique.* 1891. S. 705.



Nun ist aber noch ein Einwand möglich. Bei allen Versuchen sind sehr große, zum Teil ganz ungeheuere Bakterienmengen injiziert worden. Es war die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß sich eine geringere Zahl von Bakterien, die etwa nach der Verfütterung großer Mengen in die Blutbahn überträte, anders verhalte und ganz in den Lungen stecken bliebe. Irgend eine mechanische Erklärung für ein solches differentes Verhalten einer kleinen Bakterienzahl wäre zwar nicht zu finden, — aber in der Tat ist diese Möglichkeit von manchen Autoren für das verschiedene Verhalten der Organe gegenüber großen und kleinen Dosen intravenös injizierter Tuberkelbazillen verantwortlich gemacht worden. So bemerken Schlossmann und Engel:[1] „Ob alsdann[2] eine diffuse miliare Tuberkulose oder aber eine isolierte Tuberkulose der Lungen und der Bronchialdrüsen entsteht, ist eine quantitative Frage. Wird eine allzu große Menge Tuberkelbazillen gleichzeitig aufgenommen, so kommt es zur Überschwemmung des ganzen Körpers; ist deren Menge gering, so werden sie in den Lungen bzw. in den Bronchialdrüsen zurückgehalten.“

Ich habe deshalb noch einen Versuch mit intravenöser Injektion minimaler Bakterienmengen angestellt, und zwar gemeinschaftlich mit Hrn. Professor Reichenbach, der einen solchen Versuch zu anderen Zwecken vornehmen wollte. Einem Kaninchen wurden 1000, einem zweiten 10000 Prodigiosusbazillen in je 1 ccm Kochsalzlösung in die Ohrvene injiziert. Davon, daß die Aufschwemmungen nur etwa 1000 und 10000 Keime enthielten, überzeugten wir uns durch gleichzeitig gegossene Agarplatten. Nach 30 bis 40 Minuten wurden die Tiere getötet. Ungefähr 1 grm von Lunge, Leber, Milz und Mesenterialdrüsen wurde in Reibschalen unter Zufügung einiger Kubikzentimeter Bouillon zu möglichst homogenen Aufschwemmungen verrieben. Die Aufschwemmungen wurden auf je 4 bis 6 Agarplatten und 5 bis 7 Bouillonröhrchen vollständig verteilt. Ferner wurde 1 ccm Herzblut zu 3 bis 4 Agarplatten verarbeitet. Nach 2 bis 3 Tagen wurden von den getrübten Bouillonröhrchen Abstriche auf Kartoffeln angelegt. Das Resultat dieser Versuche war folgendes:

11. Versuch.

B. prodigiosus. Injiziert: 10000 Bazillen.

Lunge (0·95 grm): Auf allen 5 Agarplatten keine Kolonie. Von 5 Bouillonröhrchen enthalten 2 Prodigiosus.

[1] Schlossmann und Engel, a. a. O.

[2] Nach der Aufnahme von Tuberkelbazillen in die Blutbahn.



Leber ($0 \cdot 85^{grm}$): Auf 2 Agarplatten keine, auf 2 Platten je 1, auf 2 Platten je 2, auf einer Platte 3 Kolonien. Alle 7 Bouillonröhrchen enthalten Prodigiosus.

Milz ($0 \cdot 4^{grm}$, d. i. etwa die halbe Milz): Auf 4 Agarplatten 1 Prodigiosuskolonie. Von den Bouillonröhrchen enthalten 3 Prodigiosus.

Mesenterialdrüsen ($1 \cdot 15^{grm}$) und Blut (1^{ccm}): Frei von Prodigiosus.

12. Versuch.

B. Prodigiosus. Injiziert: 1000 Bazillen.

Lunge ($0 \cdot 6^{grm}$): In 4 Agarplatten und in 5 Bouillonröhrchen ist kein Prodigiosus gewachsen.

Leber ($1 \cdot 1^{grm}$): Auf 5 Agarplatten 1 Prodigiosuskolonie. Ferner ist in 1 Bouillonröhrchen Prodigiosus gewachsen.

Milz ($0 \cdot 6^{grm}$): Von 4 Platten enthalten zwei je 1, eine 2 Kolonien. Von 6 Bouillonröhrchen enthalten 5 Prodigiosus.

Mesenterialdrüsen ($0 \cdot 9^{grm}$) und Blut ($^1/_2{}^{ccm}$) sind frei von Prodigiosus.

Das Ergebnis dieser Versuche beweist ganz eindeutig, daß auch sehr wenige im Blute kreisende Bazillen keineswegs von der Lunge abgefangen werden. Natürlich kann und soll aus dem völlig negativen Lungenbefund im 10. Versuch (1000 injizierte Bazillen) nicht gefolgert werden, daß in solchen Fällen kein einziger Bacillus in der Lunge haften bleibt. Dazu war doch bei der minimalen Bakterienzahl der untersuchte Teil der Lungen zu klein. Soviel aber ist sicher, daß die Zahl der von der Lunge aus dem Blute aufgenommenen Keime ganz außerordentlich gering ist, und daß ihr Verhältnis zu den von der Leber und von der Milz aufgenommenen nicht anders ist, als wenn sehr zahlreiche Bazillen im Blute kreisen.

Diese Versuchsergebnisse lassen aber die Tatsache ganz unberührt, daß so oft bei intravenöser Injektion von Tuberkelbazillen, oder bei irgendwelchen anderen Infektionsarten, bei denen eine Aufnahme der Bakterien in die Blutbahn stattfindet (z. B. Infektion der Harnblase, v. Baumgarten) die Lunge allein von allen Organen erkrankt. Nur kann als Grund dafür nicht eine mechanische Disposition der Lunge zur Aufnahme größerer Bakterienmengen aus der Blutbahn angesehen werden. Vielmehr kann es sich nur um eine im Vergleich zu den anderen Organen erhöhte Disposition des Lungengewebes zur Erkrankung — bei der Aufnahme derselben oder einer geringeren Bakterienzahl — handeln.

Zu demselben Resultat sind auf Grund einer interessanten Beobachtung Neumann und Wittgenstein[1] gekommen. Sie haben Hunden

[1] Neumann und Wittgenstein, a. a. O.



Tuberkelbazillen intravenös injiziert und die Tiere nach verschieden langer Zeit, das erste eine halbe Stunde nach der Injektion, getötet. Teile der Organe (Leber, Milz, Lungen, Ovarien u. a.) wurden sofort auf Meerschweinchen verimpft; der Rest wurde längere Zeit in vitro aufgehoben und nach 22 bis 25 Tagen weiterverimpft. Die sofort verimpften Organstückchen erwiesen sich sämtlich als infektiös (s. o.). Nach der Aufbewahrung waren nur noch die Lungenstückchen imstande Tuberkulose hervorzurufen, Leber und Milz aber hatten ihre krankheiterregende Kraft eingebüßt. In keinem Falle konnte durch die Verimpfung der 3 Wochen lang aufbewahrten Proben von Leber und Milz eine Tuberkulose der Impftiere hervorgerufen werden.

Diese Beobachtung kann sicherlich mit der Tatsache der vorwiegenden Erkrankung der Lungen bei den mannigfachsten Infektionsarten in Verbindung gebracht werden. „Es scheint sich darin die auffallend geringe Widerstandsfähigkeit des Lungenparenchyms einer Tuberkelbazilleninvasion gegenüber zu bekunden.“ Allerdings machen sich Neumann und Wittgenstein selbst noch den oben behandelten Einwand: „Freilich könnte man dabei noch an die Möglichkeit einer besonders starken Bazillenanhäufung in den Lungen denken, da ja bei intravenöser Injektion die Bazillen zunächst die Lungenkapillaren passieren müssen, bevor sie in den allgemeinen Kreislauf gelangen, und daher besonders günstige Gelegenheit finden, daselbst in großer Menge abgefangen und zurückgehalten zn werden, in einer Menge, der gegenüber die Tuberkelbazillen entgiftende Kraft des Lungenparenchyms nicht mehr gewachsen wäre.“ Aber auf Grund meiner Versuche glaube ich berechtigt zu sein, diesen Einwand als unzutreffend zu bezeichnen. Unter normalen Verhältnissen wenigstens wird nur ein Teil der Bakterien in den Lungen abgefangen, der größte Teil geht in den allgemeinen Kreislauf über.

In demselben Sinne ist auch das Resultat des einen Versuchs von Neumann und Wittgenstein zu deuten, bei dem ein Hund 35 Tage nach der intravenösen Injektion getötet wurde. Obwohl alle Organe ein positives Impfresultat ergaben, ließen nur die Lungen makroskopisch tuberkulöse Erkrankungen erkennen. Auch in den Versuchen von Straus und Gamaleia, wo bei mikroskopischer Untersuchung in allen Organen Bazillen gefunden wurden, wiesen nur die Lungen krankhafte Veränderungen auf.

Natürlich sind bei der Disposition der Lunge zur Erkrankung die quantitativen Verhältnisse von Bedeutung. So erhielten Straus und Gamaleia krankhafte Veränderungen in den Lungen nur dann, wenn die Injektionsflüssigkeit gröbere Bazillenhaufen enthielt, so daß auch die



Lunge zahlreiche Bazillen aufnehmen mußte. Benutzten sie aber äußerst fein verteilte Bazillen, so daß wahrscheinlich nur ganz vereinzelte in der Lunge stecken blieben, so blieben die Veränderungen aus. Es wäre interessant gewesen, in diesen Fällen den Bakteriengehalt der Organe zu ermitteln; leider ist er nicht untersucht worden. Es mag dahingestellt bleiben, ob nicht im lebenden Gewebe noch andere Ursachen, wie z. B. die reichlichere Sauerstoffzufuhr in der Lunge, mitwirken.

Unsere Versuche über das Schicksal der ins Blut injizierten Bakterien berechtigen uns aber noch zu einer zweiten Schlußfolgerung, die für die Beurteilung von Fütterungsversuchen von Bedeutung ist, und zwar um so mehr, als ja häufig zu solchen Fütterungsversuchen die von mir benutzten Bakterienarten, namentlich Prodigiosus, verwendet worden sind. Man kann mit Sicherheit behaupten: wenn nach der Verfütterung von Bakterien lediglich die Lungen bakterienhaltig gefunden werden, so ist ihre Infektion nicht auf hämatogenem Wege erfolgt, sondern direkt durch Inspiration in die Lungen. Denn wenn die Infektion durch Bazillen herbeigeführt wird, die die Darmwand und die Mesenterialdrüsen durchwandert haben und in die Lymphbahnen und in den Blutstrom aufgenommen worden sind, dann müssen auch die anderen Organe, namentlich Leber und Milz, Bakterien enthalten.

Ganz dieselbe Schlußfolgerung hat Schultze[1] aus seinen Kohlestaubversuchen gezogen. Er fand nach der Verfütterung von Kohle in Übereinstimmung mit Vansteenberghe und Grysez[2] Kohleteilchen nur in der Lunge, sonst in keinem Organ. Er hält es für vollkommen ausgeschlossen, daß die Kohleteilchen durch Resorption vom Darmkanal aus über den Ductus thoracicus auf dem Blutwege in die Lunge gelangt seien. „Denn gelangen unlösliche Substanzen (Ruß, Kohle, Tusche) in das rechte Herz und den Kreislauf, dann muß, wie wir aus den Gefäßinjektionsversuchen wissen, ein Teil der Körper die weiten Lungenkapillaren passieren und in Milz und Leber liegen bleiben und sichtbar sein, genau so wie bei Injektionen in die Peritonealhöhle.“ Wenn nach der Verfütterung von Kohle nur die Lungen Kohlestäubchen enthalten, dann ist es vollkommen sicher, daß sie direkt, durch Inhalation, hineingelangt sind. Dieser Satz gilt in vollem Umfange auch für Bakterien. Der Aufzählung Schultzes: „Ruß, Kohle, Tusche“ müssen wir noch „Bakterien“ zufügen.

[1] Schultze, a. a. O.

[2] Vansteenberghe und Grysez, a. a. O.



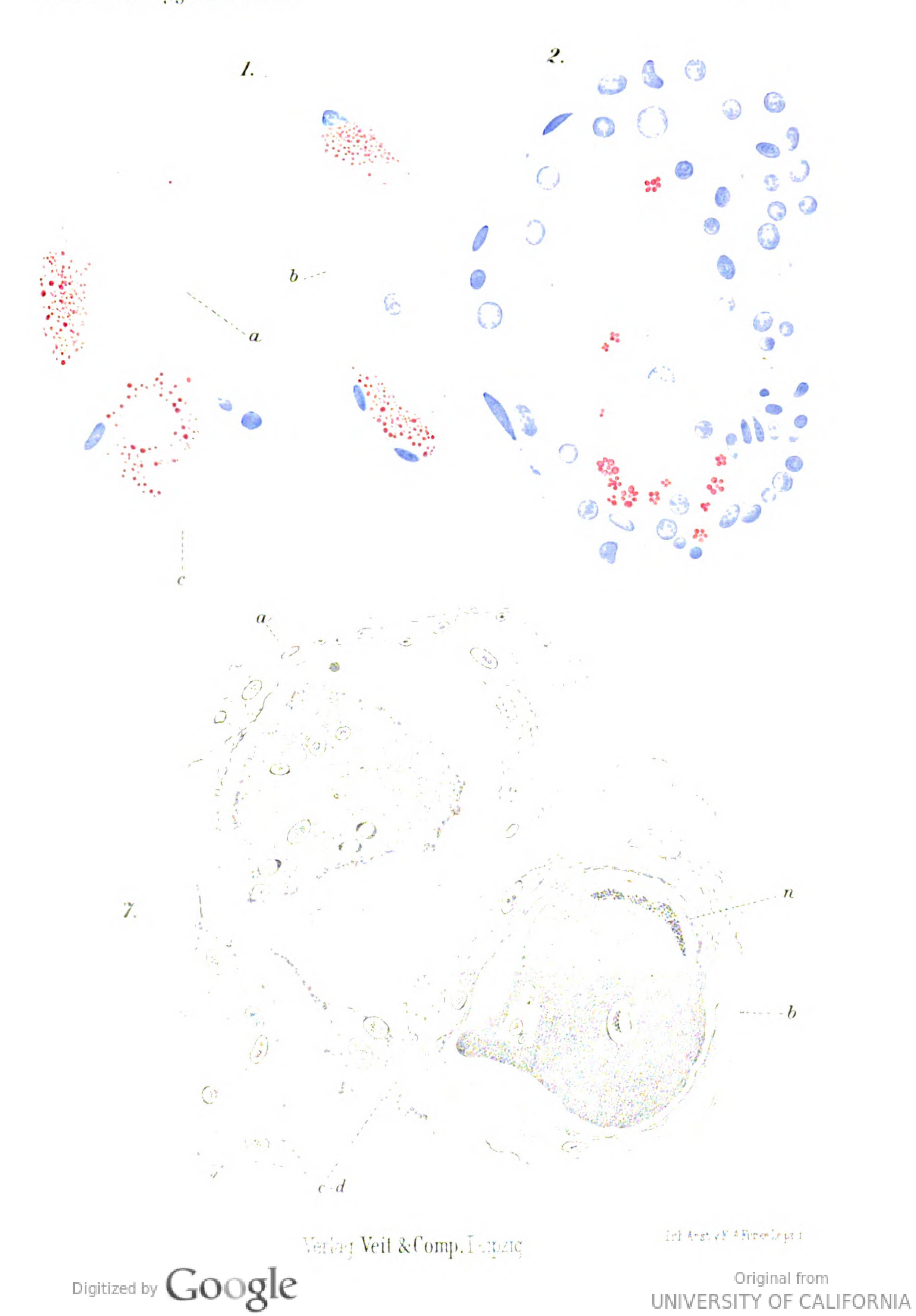
Als Ergebnis der Versuche kann ich also zusammenfassen:

I. Daß nach dem Übertritt von Tuberkelbazillen in die Blutbahn — bei den mannigfachsten Infektionsarten — häufig die Lungen allein oder vorwiegend erkranken, liegt nicht an einer größeren Disposition der Lunge die Bakterien zurückzuhalten, sondern an einer erhöhten Disposition des Lungengewebes, auch auf die Invasion weniger Bazillen mit einer Erkrankung zu reagieren.

II. In der Blutbahn kreisende Bakterien werden ebenso wie andere korpuskuläre Elemente (Kohle, Ruß, Tusche) in allen Organen des Körpers abgelagert, und zwar in der Lunge in viel geringerem Maße als in der Milz und in der Leber.

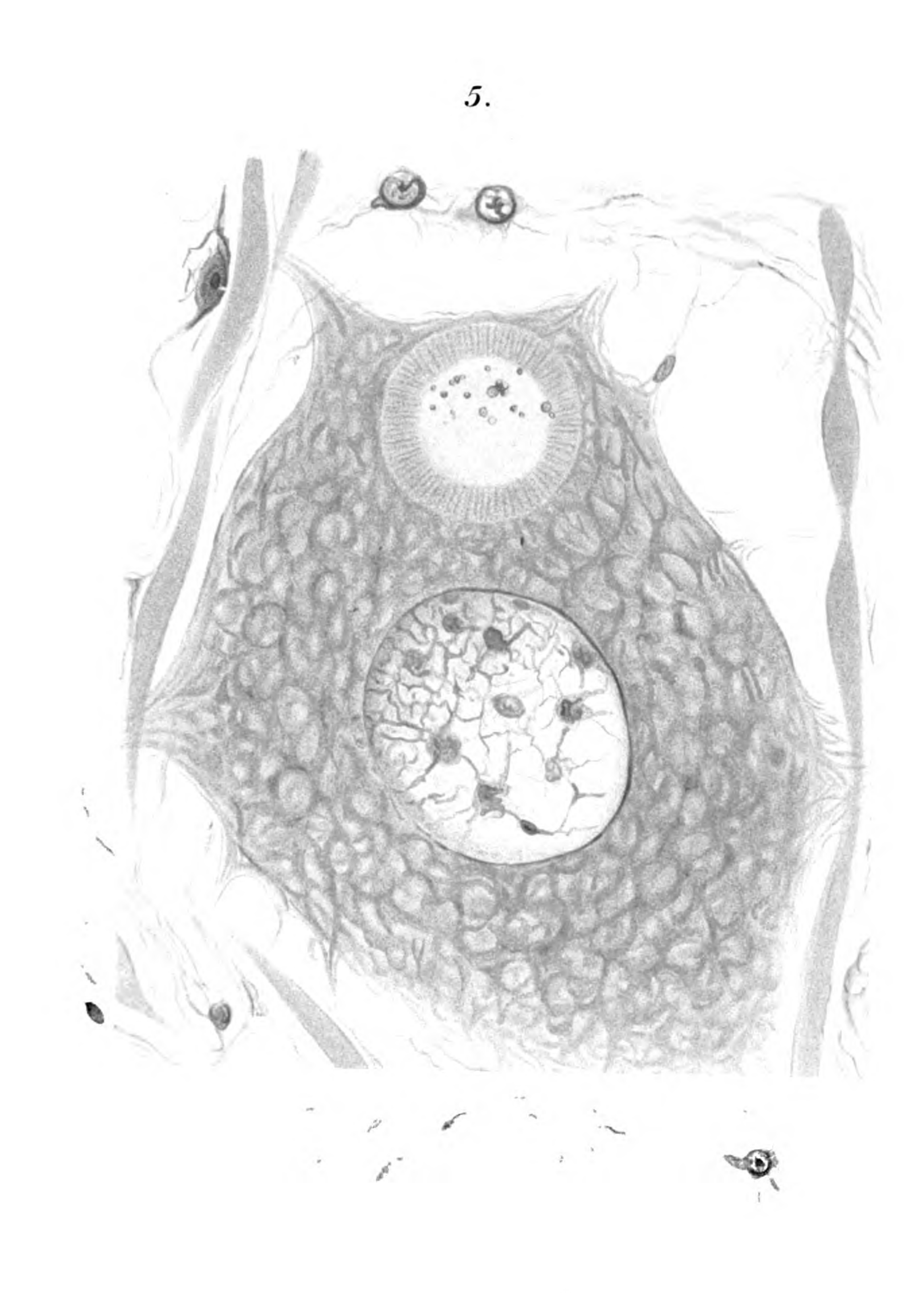
III. Wenn Bazillen nach ihrer Verfütterung lediglich in der Lunge gefunden werden, während Milz und Leber frei sind, dann ist es völlig sicher, daß sie nicht auf dem Blutwege in die Lunge gelangt sind.



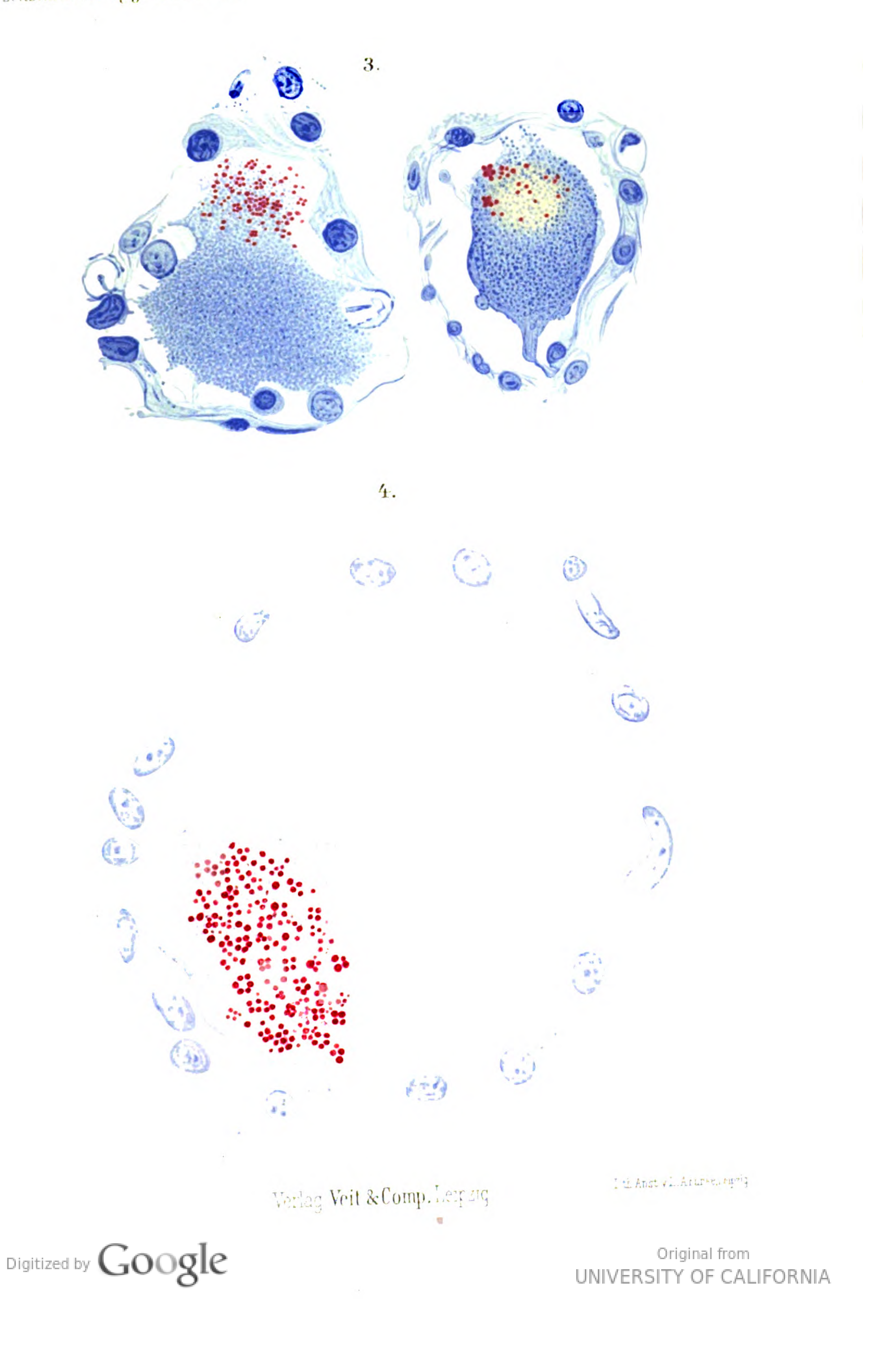


Verlag Veit & Comp. Leipzig

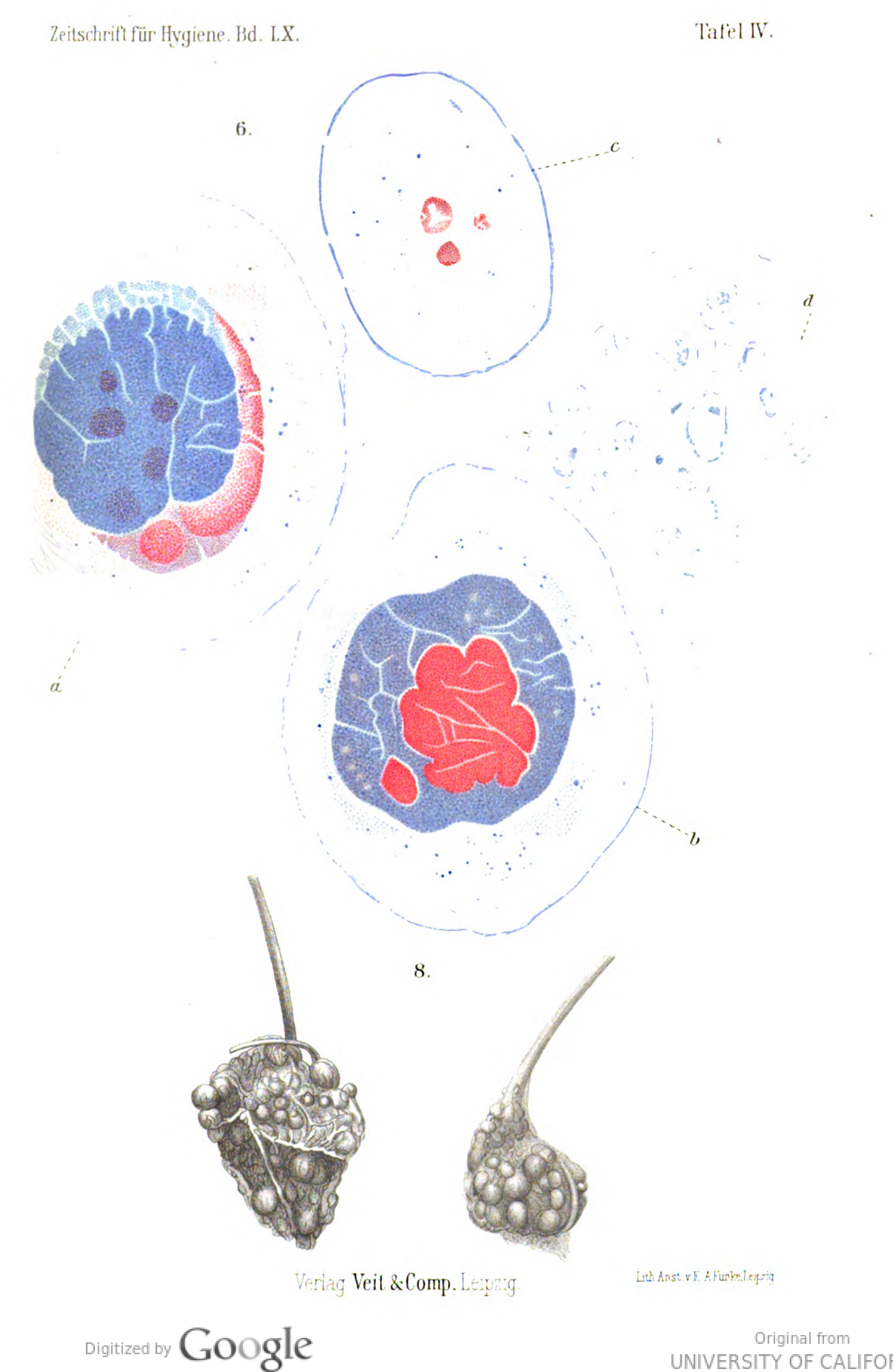
5.



Verlag Veit & Comp. Leipzig Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

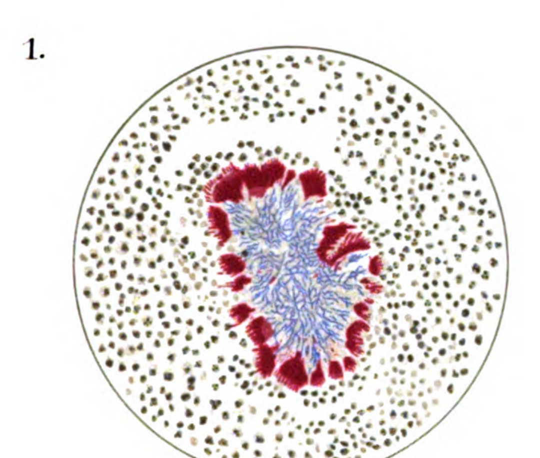


Verlag Veit & Comp. Leipzig

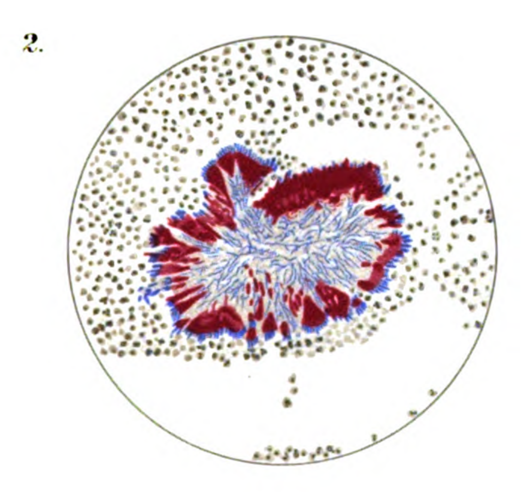


Verlag Veit & Comp. Leipzig. Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig

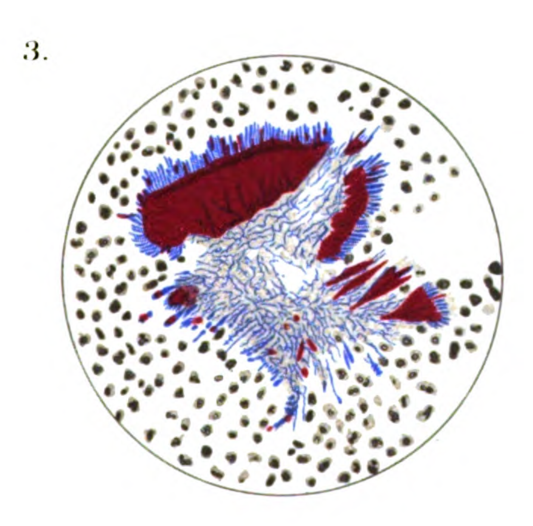
1.



2.



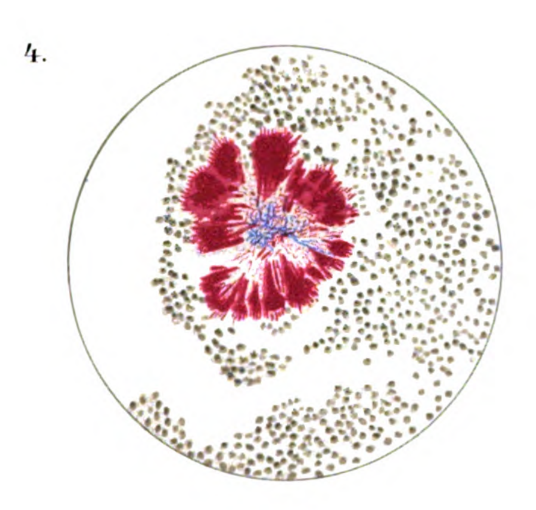
3.



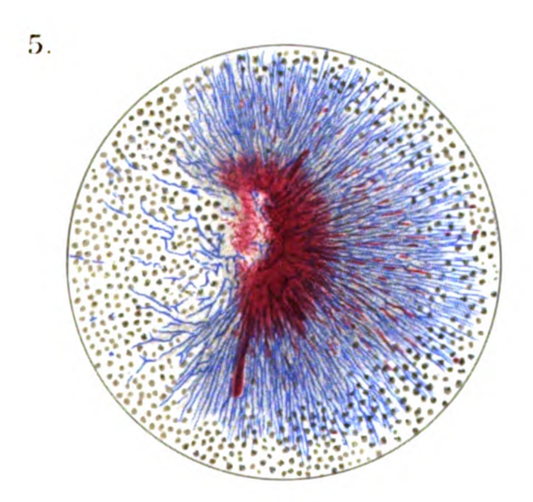
Verlag Veit & Comp. Leipzig

Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig.

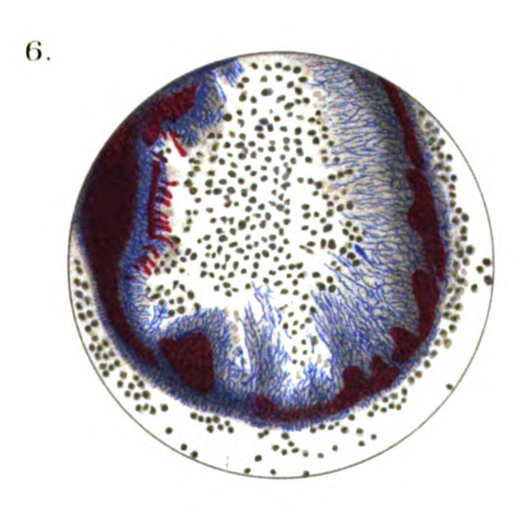
4.



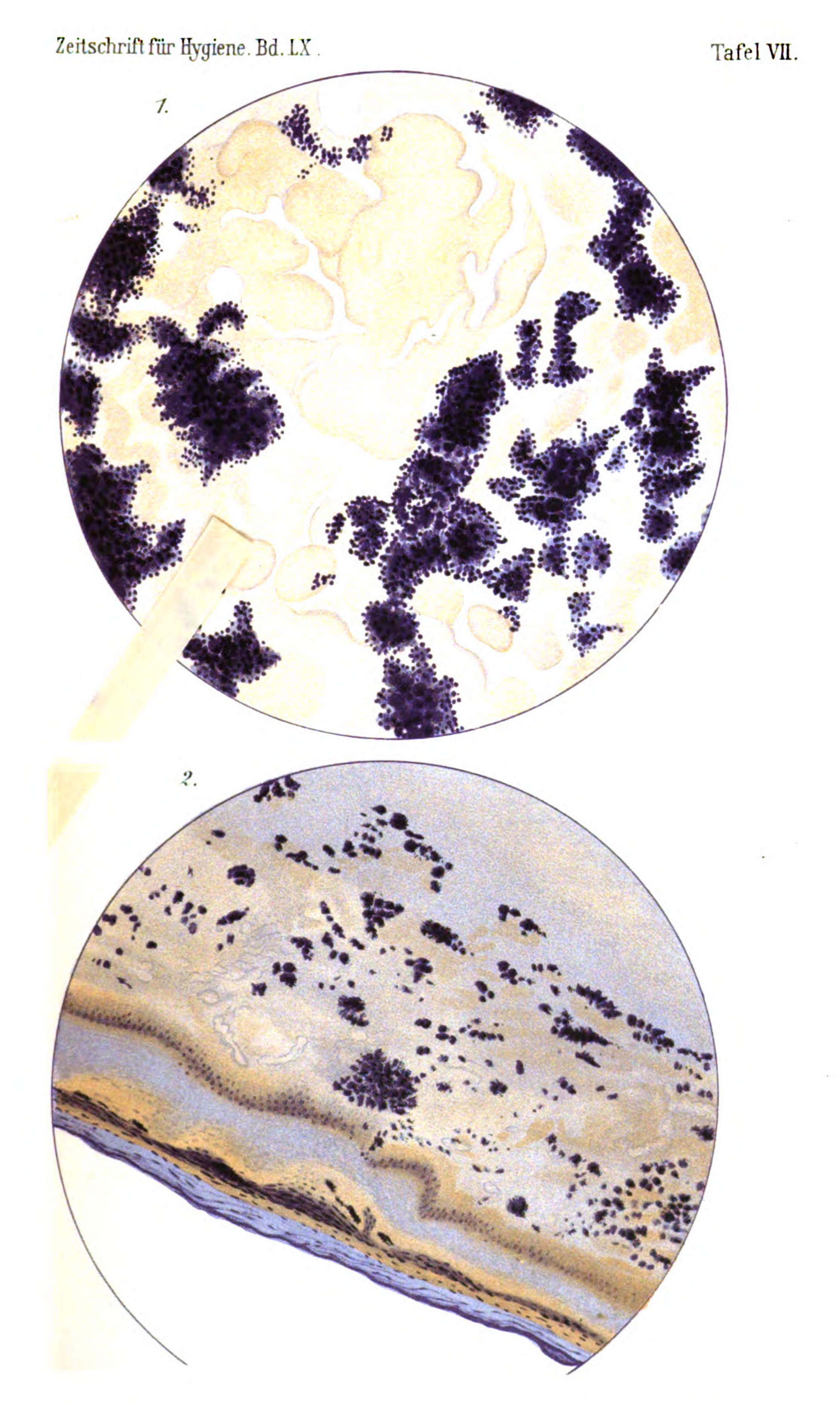
5.



6.



Verlag Veit & Comp. Leipzig
Lith. Anst. v. E. A. Funke, Leipzig



Verlag Veit & Comp. Leipzig

REGISTER

ZUM

ERSTEN BIS SECHZIGSTEN BANDE

DER

ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE

UND INFEKTIONSKRANKHEITEN

BEARBEITET

VON

ELISABETH REICHENBACH



LEIPZIG
VERLAG VON VEIT & COMP.
1909

Die zehn ersten Bände sind unter dem Titel: „Zeitschrift für Hygiene. Herausgegeben von R. Koch und C. Flügge" erschienen (1886—1891). Vom elften Band ab (1892) lautet der Titel: „Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten". Mit dem neunundvierzigsten Bande ist G. Gaffky als Mitherausgeber eingetreten.

Die Verlagsbuchhandlung.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.



Vorwort.

Das nachstehende Register ist auf Veranlassung von Herrn Geh. Medizinalrat Professor Dr. C. Flügge zusammengestellt worden und umfaßt die ersten 60 Bände der Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten.

Die Anordnung ist im allgemeinen dieselbe, wie bei dem von T. Fellmer zusammengestellten Register über die ersten 30 Bände. Es ist wieder besonderer Wert darauf gelegt worden, durch Aufführung der einzelnen Arbeiten unter mehreren Stichworten die Auffindung zu erleichtern. Außerdem wurde angestrebt, die für die Bearbeitung einer bestimmten Frage in Betracht kommenden Arbeiten möglichst unter einer Rubrik zu vereinigen; wo das nicht angängig war, ist durch reichliche Hinweise auf ähnliche Stichworte dafür Sorge getragen, daß keine einschlägige Arbeit übersehen wird.

Breslau, im April 1909.

Elisabeth Reichenbach.



Verzeichnis der Abhandlungen

nach den Autoren geordnet.

A



B









C





D

E



F







G



H



2*



I



J



K













L







M







N





O



P











Q

R



S













4*



T



U

V



W







Z





Sachregister

A











B











C

(Siehe auch unter K.)











D











E





F









G





H









J

I



7*









K

(Siche auch unter C.)









L









M









N





O



P











Q

R







S

















T











10*











U

V







W









X



Z

